Aus der I. Inneren Abteilung des
Robert Bosch-Krankenhauses in Stuttgart
Chefarzt Dozent Dr. med. G. Seybold

Verschiedene Methoden zur Erzeugung von Magengeschwüren bei Ratten und ihre medikamentöse Beeinflussung

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

1962

Vorgelegt von

FRITZ MARTIN RÖHM AUS STUTTGART

7244

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0100

BIBLIOTHEK

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Aus der I. Inneren Abteilung
des ROBERT BOSCH-KRANKENHAUSES in Stuttgart
Chefarzt Dozent Dr. med. G. Seybold

Verschiedene Methoden zur Erzeugung von Magengeschwüren bei Ratten und ihre medikamentöse Beeinflussung

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

Vorgelegt von
Fritz Martin Röhm
aus Stuttgart

Dekan: Professor Dr. med. K. Brecht

1. Berichterstatter: Dozent Dr. med. G. Seybold
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. H. Bennhold

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Seite

Einleitung 1

T E I L A

Erzeugung von Vormagengeschwüren bei der Ratte durch Glukosefütterung und ihre medikamentöse Beeinflussung 5

Methode:

1. Tiermaterial 6
2. Versuchsanordnung 6
3. Berechnung der Ergebnisse 7

Tabelle über die durchgeführten Versuchsserien .. 8

I. Kontrollserien:

1. Vorversuch 9
2. Versuche zur Geschwürsentstehung 9
   Verhalten der Tiere während des Versuchs. 11
   Morphologie der Geschwüre 11
3. Versuche über die Abheilung der Geschwüre 17
4. Verzögerung der Abheilung der Geschwüre durch Prednisolon 18
5. Kontrollserie 19

II. Arzneimittelversuche:

1. Belladonna-Neutralon 19
2. Enzynorm liquidum 21
3. Metanthelinbromid (Vagantin, MTB 51) 22
4. Rabro-Magentabletten 24
5. Reserpin (Serpasil) 25
6. Robufakton 27
7. Vitamin A (Arovit) 28
8. Vitamin E (Ephynal) 29

III. Homöopathische Arzneimittel:

1. Argentum nitricum 31
2. Nux vomica 32

Diskussion 35

T E I L B

Seite

Erzeugung von Drüsenmagengeschwüren bei der Ratte durch Immobilisation der Tiere in einer Gipsmanschette. Beeinflussung der Geschwüre durch verschiedene Medikamente 39

Methode:

1. Tiermaterial 42
2. Versuchsanordnung 42
3. Auswertung der Ergebnisse 44

Tabelle über die durchgeführten Versuchsserien .. 44

I. Kontrollserien:

1. Vorversuch 45
2. Versuche zur Geschwürsentstehung und Morphologie der Geschwüre 46
3. Abhängigkeit der Geschwürsrate von der Jahreszeit 53
4. Abhängigkeit der Geschwürsrate von der Temperatur 54
5. Abhängigkeit der Geschwürsrate vom Gewicht der Tiere 54

II. Arzneimittelversuche:

1. Aludrox 55
2. Azetazolamid (Diamox) 57
3. Cyren B 58
4. Luminalnatrium 61
5. Metanthelinbromid (Vagantin, MTB 51) ... 62
6. Pendiomid 62
7. Prednisolon (Solu-Decortin H) 64
8. Promazin (Protactyl) 67
9. Promethazin (Atosil) 69
10. Reserpin (Serpasil) 70

III. Homöopathische Arzneimittel:

1. Nux vomica 71
2. Passiflora incarnata 72

Diskussion 75

Zusammenfassung zu Teil A 82
Zusammenfassung zu Teil B 83
Literaturverzeichnis 85
T a b e l l e n

Einleitung

Die Ätiologie und Pathogenese der Ulcuskrankheit des Magens und des Duodenums ist bis heute noch nicht in allen Einzelheiten geklärt.

Bereits 1852 vertrat Günsburg die Ansicht, die Geschwürsbildung beruhe "auf einer quantitativen Anomalie der Absonderung freier Säure, bedingt durch die Alienation in der Energie der Nervi vagi".

Virchow dagegen glaubte 1853 einer lokalisierten Erkrankung, wie sie das Magengeschwür darstellt, eine lokale Ursache zuschreiben zu müssen und sah in einer Thrombose oder Embolie mit anschließender Infarzierung der Magenwand das primäre Geschehen. Die nekrotische Magenwand würde dann wie totes Eiweiß verdaut.

Da in Serienuntersuchungen die geforderten Thromben oder Emboli jedoch nur in Ausnahmefällen nachzuweisen waren, kam 1913 von Bergmann zu der Ansicht, daß Gefäßspasmen auf vegetativ nervöser Grundlage eine Durchblutungsstörung der Magenwand bewirken würden. Derartig vorgeschädigte Magenwandbezirke würden wiederum bevorzugt der verdauenden Wirkung des Magensafts anheim fallen.

Diesen Anschauungen stellte Konjetzny 1923 eine entzündliche Theorie der Geschwürskrankheit gegenüber und machte erosive Gastritiden als Geschwürsursache verantwortlich.

Büchner sieht vor allem in der psychisch ausgelösten krankhaft gesteigerten Leersekretion

des Magensafts die wesentliche Ursache der Ulcuskrankheit.

Zusammenfassend kann man wohl sagen, daß sowohl die Minderdurchblutung der Magenschleimhaut mit Herabsetzung ihrer Resistenz, als auch die Zunahme des proteolytisch aktiven Magensekrets der Entstehung eines Magengeschwürs mit- bzw. zusammenwirken, wobei die verschiedenen Autoren mehr den einen oder anderen Faktor in den Vordergrund stellen (D i e t r i c h ; K a t s c h und P i c k e r t , D e m l i n g (1)).

Da das Magensekret in der Ulcusgenese offenbar eine besonders zentrale Stellung einnimmt, seien im Folgenden kurz die Mechanismen skizziert, über die die Stimulation der Magenschleimhaut erfolgt.

Schon unter normalen Umständen zeigt der gesunde Magen eine geringe Ruhesekretion (P a w l o w). Das Sekret besteht vorwiegend aus Schleim und ist frei von Salzsäure und Pepsin. Die Sekretion des proteolytisch aktiven Magensaftes erfolgt normalerweise nur auf besondere Reize hin, wie sie während der Verdauung gegeben sind.

Man unterscheidet herkömmlicherweise (R e i n - S c h n e i d e r):

1. Eine psychische Sekretionsphase, bei welcher die Magenschleimhaut auf dem Nervenweg stimuliert wird:
   Großhirnrinde - vorderer Hypothalamus - Vaguskern - Vagusnerv - Magenmucosa.
2. Eine gastrische Sekretionsphase durch das auf dem Blutweg wirkende Gastrin, das durch den

chemischen Reiz der angedauten Nahrung in den Pylorusdrüsen freigesetzt wird.

3. Eine intestinale Phase, wobei ebenfalls durch den Kontakt der Nahrung mit der Darmschleimhaut ein Gastrin-ähnlicher Stoff entsteht.

G r a y und S h a y deckten 1959 einen weiteren, die gastrale Sekretion beeinflussenden Mechanismus auf. In der psychischen Phase der Verdauung wird über den Hypothalamus die Hypophyse zur ACTH-Ausschüttung veranlaßt. ACTH bewirkt in der Nebennierenrinde eine vermehrte Abgabe von Glukokortikoiden, die wiederum die Säure- und Pepsin-Sekretion der Magenschleimhaut anregen. Eine Vagusdurchtrennung beeinflußt diesen Mechanismus nicht, dagegen wird er durch die Adrenalektomie unterbunden.

Eine zielbewußte Therapie des Magengeschwürs muß versuchen, die obengenannten Wege, auf denen die Stimulation der Magenmucosa erfolgt, an einer oder besser an mehreren verschiedenen Stellen zu durchkreuzen. Dazu stehen heute folgende Möglichkeiten zur Verfügung (D e m l i n g (2), S c h a p e r , N o r p o t h , G r a e b e r (1)):

1. Neutralisation des Magensafts durch Antacida.
2. Blockierung der intrazellulären Enzyme der Magenschleimhaut.
3. Veränderung der Permeabilität der Zellmembran.
4. Blockade der vegetativen Ganglien.
5. Medikamentöse Unterbrechung der parasympathischen postganglionären Nervenfasern.

6. Beeinflussung der humoralen Stimulation der Magenschleimhaut.

7. Dämpfung der Hirnrinde und des Hirnstamms durch Sedativa.

Schließlich scheint es möglich, durch verschiedene Arzneimittel (z.B. durch Oestrogene), die Durchblutung der Magenschleimhaut zu fördern.

In der vorliegenden Dissertation wurde die Wirkung verschiedener Arzneimittel an experimentall erzeugten Vormagengeschwüren (Teil A) und an experimentell erzeugten Drüsenmagengeschwüren bei der Ratte (Teil B) ausgetestet.

Da die Medikamente zusammen mit der geschwürsbildenden Noxe verabreicht wurden, läßt sich durch Vergleich mit unbehandelten Kontrolltieren über die Arzneimittel aussagen, ob sie die Geschwürsbildung hemmen, unbeeinflußt lassen oder verstärken. Die Experimente geben also keinen Aufschluß darüber, welche Wirkung die Medikamente auf die Ausheilung bereits entstandener Geschwüre entfalten.

T E I L A

Erzeugung von Vormagengeschwüren bei der Ratte durch Glukosefütterung und ihre medikamentöse Beeinflussung.

Der Magen der Ratte besteht aus einem dünnwandigen Vormagenanteil mit mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel und einem Drüsenmagenbereich, der seinerseits wieder in einen Fundus- und ein Pylorusteil zerfällt. Vormagen und Drüsenmagen sind durch einen Grenzwall - den Margo plicatus - deutlich voneinander abgetrennt (s. Abb. 13).

In der Literatur sind verschiedene Methoden angegeben, mit denen sich bevorzugt im einen oder anderen Teil des Rattenmagens Geschwüre erzeugen lassen.

a) B ü c h n e r , S i e b e r t und M o l l o y erhielten Vormagengeschwüre durch subcutane Histamingaben über mehrere Tage.

b) S h a y und Mitarbeiter fanden, daß bei nüchternen Ratten nach Ligatur des Pylorus bereits nach wenigen Stunden Geschwüre im Vormagen auftraten.

c) Seit längerer Zeit war bekannt, daß der Magen hungernder Ratten Vormagengeschwüre zeigte. Gibt man den Tieren ausschließlich reines Wasser zu trinken, so überleben sie je nach Körpergewicht 3 bis 6 Tage. 20%ige Glukoselösung erhöht die Überlebensdauer auf 12 und mehr Tage, ohne die Geschwürsentstehung zu beeinträchtigen (G r a n d j e a n (1)).

Unseren eigenen Versuchen liegt die letztgenannte Methode zugrunde.

Allen 3 Versuchsanordnungen gemeinsam ist die Tatsache,

daß aktiver Magensaft im nüchternen Rattenmagen zur Wirkung kommen kann.

M e t h o d e

1. Verwandtes Tiermaterial:

Die Versuche liefen mit Unterbrechungen vom September 1959 bis Oktober 1960. Als Versuchstiere wurden weiße, männliche Wistar-Ratten benutzt, die mit Standardkost*) gefüttert wurden. Zur Auswertung kamen 468 Tiere. Das Gewicht der Ratten schwankte zwischen 144 und 386 g mit einem Durchschnittsgewicht von 217 g.

2. Versuchsanordnung:

Vor Versuchsbeginn wurden die Tiere 3 - 4 Tage lang in Einzelkäfigen bei oben angegebener Standardkost an die Trinkröhrchen, in denen später die Glukoselösung verabreicht werden sollte und die zunächst mit Wasser gefüllt waren, angewöhnt. Bei den Trinkröhrchen handelte es sich um 35 ml fassende Reagenzgläser, in die unten ein Loch eingeblasen war. Jede Ratte erhielt täglich 2 Röhrchen, die so in den Käfig eingehängt wurden, daß die Tiere die Flüssigkeit bequem erreichen konnten. Um die Koprophagie möglichst zu vermeiden, bestand der Boden der Käfige aus weitmaschigem Drahtgitter. Die Käfige waren vor direkt einfallendem Licht geschützt und standen in einem halbdunklen Raum. Die Raumtemperatur wurde durch einen Thermostaten konstant auf 22°C gehalten.

Nach der Eingewöhnungszeit wurden die Tiere gewogen und erhielten nun 8 Tage lang ausschließlich 20%ige Glukoselösung**). Die Arzneimittel wurden teils in der Glukose gelöst, teils subcutan, intramusculär oder intraperitoneal injiziert.

Nach 8 Tagen wurden die Tiere nochmals gewogen, in Chloroform getötet und ihre Mägen sorgfältig herauspräpariert. Um die Geschwüre beurteilen zu können wurden die Mägen längs der großen Kurvatur aufgeschnitten und mit Stecknadeln auf einer Korkscheibe

*) Standardkost Latz, Euskirchen
**) Dextropur, Deutsche Maizena Werke GmbH, Hamburg

aufgespannt. Die Auswertung der Geschwüre erfolgte nach Zahl und Größe, wobei die Größe nach G r a n d j e a n (2) durch Vergleich mit kleinen aufgeklebten Papierstückchen bekannter Fläche bestimmt wurde.

Anschließend Fixierung der Mägen in 4%igem Formalin. Einzelne Stichproben aus jeder Serie wurden histologisch untersucht.

3. Berechnung der Ergebnisse (t-Test nach S t u d e n t):

Von jedem Magen wurde die Gesamtgeschwürszahl und durch Addition der einzelnen Geschwürsflächen die Gesamtgeschwürsfläche bestimmt. Außerdem wurde die Gewichtsabnahme der einzelnen Tiere registriert und auf 100 g Körpergewicht umgerechnet.

Als Vergleichsbasis diente die durchschnittliche Geschwürszahl (12,9 Geschwüre pro Ratte) und die durchschnittliche Geschwürsfläche (11,5 mm^2) von 39 Kontrolltieren, die 8 Tage lang ausschließlich Glukosekost erhielten.

Die Arzneimittelversuchsreihen umfaßten im allgemeinen 16 Tiere. Soweit deutliche Unterschiede zwischen Kontrollserie und Arzneimittelserien vorhanden waren, wurde die statistische Berechnung der Ergebnisse nach der t-Verteilung vorgenommen. Die Formeln, nach denen die statistische Ausrechnung erfolgte, lauten:

$$s_{\bar{x}} = \frac{sx}{\sqrt{n}} \qquad s_D = \sqrt{(s_{\bar{x}_1})^2 + (s_{\bar{x}_2})^2} \qquad \bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \qquad t = \frac{D}{s_D}$$

$$sx = \pm \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x_i)^2}{n-1}} \qquad D = \bar{x}_1 - \bar{x}_2 \qquad m = n_1 + n_2 - 2$$

$\bar{x}$ = Durchschnittliche Geschwürszahl (Geschwürsfläche) einer Serie

x_i = Geschwürszahl (Geschwürsfläche) eines einzelnen Magens

n = Anzahl der Tiere einer Serie

D = Differenz zweier Mittelwerte

sx = Mittlerer Fehler der Einzelmessung

$s_{\bar{x}}$ = Mittlerer Fehler des Mittelwertes

Eine statistische Sicherung der Ergebnisse mit 99,73 % bzw. 95 % ist dann gewährleistet, wenn der Quotient $t = \frac{D}{sD}$ größer ist, als ein aus Tabellen (R a u e n , Biochemisches Taschenbuch, Seite 1201) zu entnehmender Wert, der sich nach m, also nach der an den beiden zu vergleichenden Versuchsreihen beteiligten Tierzahl richtet (vgl. hierzu Tab. 6).

Die Schwankungsbreite der Geschwüre zwischen den einzelnen Ratten war trotz des homogenen Tiermaterials sehr groß. Hierdurch wurden die Möglichkeiten der statistischen Absicherung stark reduziert, so daß es in einigen Untersuchungen offen bleiben muß, ob nicht bei sehr großen Vergleichsreihen mit z.B. 100 oder mehr Tieren eine statistische Sicherung doch noch möglich gewesen wäre.

Tabelle über die durchgeführten Versuchsserien

I. Kontrollserien:

1) Vorversuch
2) Kontrollserien zur Beobachtung der Geschwürsentstehung bei zunehmender Versuchsdauer
3) Kontrollserien über die Abheilung der Geschwüre
4) Kontrollserie bei der versucht wurde, die Abheilung der Geschwüre durch Prednisolon-Gaben zu verzögern
5) Kontrollserie bei welcher die Tiere täglich 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung gespritzt bekamen, um eine evt. ulcerogene Stresswirkung der Injektion aufzudecken

II. Arzneimittelversuche (in alphabetischer Reihenfolge):

1) Belladonna-Neutralon
2) Enzynorm liqu. und Enzynorm verdünnt auf 1:1000
3) Metanthelinbromid (Vagantin, MTB 51)
4) Rabro-Magentabletten
5) Reserpin (Serpasil)
6) Robufakton
7) Vitamin A
8) Vitamin E

III. Arzneimittelversuche mit in der Homöopathie gebräuchlichen Medikamenten:

1) Argentum nitricum D_5
2) Nux vomica Ø
3) Nux vomica D_3

I. Kontrollserien

1) Vorversuch:

Zunächst wurde ein Vorversuch zur Klärung der Frage angestellt, ob einzelne Vormagengeschwüre bereits bei Fütterung der Tiere mit Normalkost festzustellen sind. Die Ratten wurden unter den üblichen Versuchsbedingungen gehalten, erhielten jedoch statt der Glukoselösung 20 Tage lang Standardkost und Wasser ad libitum.

3 der insgesamt 14 Tiere zeigten einzelne kleine runde Vormagengeschwüre mit Randwallbildung. Keines dieser Geschwüre durchbrach die Muscularis mucosae.

Ergebnisse:

Durchschnittliche Geschwürszahl..:
0,5 Geschwüre pro Ratte,
Durchschnittliche Geschwürsfläche:
0,7 mm^2 ..... pro Ratte.

2) Versuche zur Geschwürsentstehung:

Um die tägliche Zunahme der Geschwürsrate unter Glukosekost beobachten zu können, wurden insgesamt 13 Versuchsreihen angesetzt (s.Tab. 1 und Abb. 1 und 2).

Abb. 1
Zunahme der Zahl der Vormagengeschwüre mit zunehmender Versuchsdauer. – Die gestrichelte Linie bedeutet die Abheilung der Geschwüre wenn ab dem 8. Tag wieder Normalkost gefüttert wird.

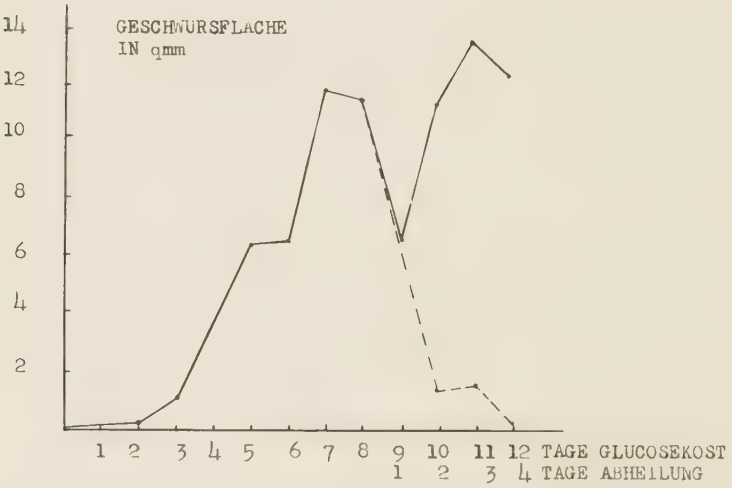


Abb. 2
Zunahme der Fläche der Vormagengeschwüre mit zunehmender Versuchsdauer. – Die gestrichelte Linie bedeutet die Abheilung der Geschwüre, wenn ab dem 8. Tag wieder Normalkost gefüttert wird.

Verhalten der Tiere während des Versuchs:

Am 1. und 2. Tag tranken die Tiere die Glukoselösung sehr gierig (30 - 60 ml täglich). Bereits am 4. und 5. Tag sank jedoch der Verbrauch auf 5 - 10 ml ab; einzelne Ratten verweigerten die Glukosekost nach dieser Zeit tagelang vollkommen.

Schon nach kurzer Zeit zeigten die Tiere ein krankes Aussehen: Das Fell wurde stumpf, gelblich und schütter, Schnauze, Pfoten und Ohren wiesen Blutkrusten auf, die Augen waren rot gerändert. Meist saßen die Tiere zitternd mit stark gekrümmten Rücken auf den Hinterbeinen. Dabei waren sie sehr gereizt und bissen beim Saubermachen der Käfige wild um sich. Auch frassen sich benachbarte Tiere in Einzelfällen die Schwänze ab.

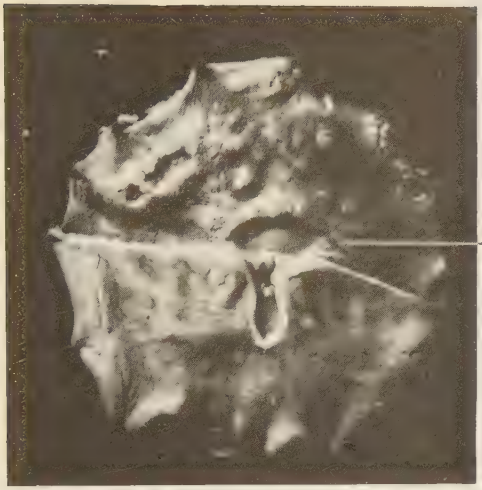
Morphologie der Geschwüre:

Als Mageninhalt fanden wir häufig Haare und Kot, seltener waren Blutmassen anzutreffen.

Bereits nach 2 Tagen Glukosekost fanden sich vereinzelte Geschwüre im Vormagen. Am 3. bis 5. Tag und später traten dieselben mit großer Regelmäßigkeit auf (vgl. Tab. 1). Die Ulcera sind rund bis oval, charakteristisch ist eine deutliche Randwallbildung, ein Durchmesser von 2 - 3 mm wird nicht überschritten. Teils sind die Geschwüre wie in Abb. 3 über dem ganzen Vormagen verstreut, teils sitzen sie zu kleinen Gruppen zusammengelagert in der Spitze des Vormagens; eine andere Prädilektionsstelle ist der

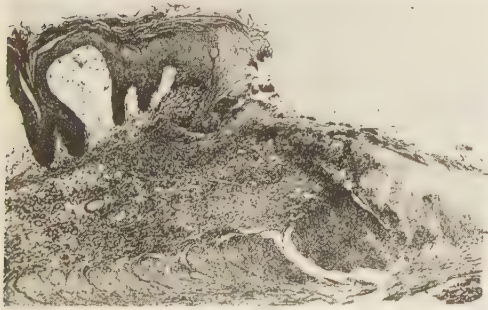
Abb. 3: Vormagengeschwüre mit Randwallbildung.
Diese Geschwüre treten bereits nach 3 Tagen Glukosekost in geringer Zahl regelmäßig auf. Die Ulcera sind rund bis oval, ein Durchmesser von 2 bis 3 mm wird nicht überschritten. Teils sind die Geschwüre wie in der Abb. über den g.. .n Vormagen verstreut, teils sitzen sie zu Gruppen zusammengelagei in der Spitze des Vormagens; eine andere Prädilektionsstelle ist der Bereich unmittelbar am Margo plicatus.

Abb. 4: Histologie zu Abb. 3.
Der Vormagen der Ratte besitzt als Deckgewebe ein mehrschichtiges, verhornendes Plattenepithel; die übrigen Schichten entsprechen dem üblichen Aufbau der Darmwand. Die Randwallulcera durchbrechen die Muscularis mucosae nicht, es handelt sich also streng genommen um Erosionen.
Mucosa und Submucosa sind oedematös aufgelockert und mit Leukozyten durchsetzt



großflächiges polygonal begrenztes Vormagengeschwür

Abb. 5: Großflächige polygonal begrenzte Vormagengeschwüre. In Einzelfällen ab dem 5. Tag, regelmäßig ab dem 8. bis 9. Tag nach Glukosefütterung treten neben den Wallulcera große, vieleckig begrenzte Geschwüre auf mit speckig glänzendem Grund und narbig verzogener Umgebung.



Fibrinoide Quellungsnekrose

Oedematös aufgelockerte Submucosa

Abb. 6: Histologie zu Abb. 5.
Die Muscularis mucosae ist durchtrennt und vom Geschwürsrand retrahiert. Das Geschwür hat die Wandschichten bis tief in die Musc. propria hinein zerstört. Der Geschwürsgrund besteht aus einer homogenen, senkrecht zur Geschwürsfläche gestreiften, Schicht, die sich kräftig mit Eosin anfärbt (Fibrinoide Quellungsnekrose). Die Magenwand ist stark oedamatös aufgelockert.

Bereich unmittelbar am Margo plicatus. Der Vormagen der Ratte besitzt als Deckgewebe ein mehrschichtiges verhornendes Plattenepithel, die übrigen Schichten entsprechen dem üblichen Aufbau der Darmwand*). Die Randwallulcera durchbrechen die Muscularis mucosae nicht, es handelt sich also streng genommen um Erosionen (vgl. Abb. 4). Das Intaktbleiben der Muscularis mucosae scheint eine Voraussetzung für die Randwallbildung zu sein, wobei sich die Muscularis mucosae im Geschwürsbereich kontrahiert und so die das Geschwür umgebende Haut auffaltet und zusammenschiebt; hierdurch wird der Geschwürskrater verengt. Mucosa und Submucosa sind oedematös aufgelockert und zeigen reichlich Leukozyten. Der Geschwürsgrund ist gereinigt.

In Einzelfällen ab dem 5. Tag, regelmäßig ab dem 8. bis 9. Tag nach Glukosefütterung, treten neben den Randwallulcera großflächige, polygonal begrenzte Geschwüre auf, mit speckig glänzendem gelben Grund und narbig verzogener Umgebung (Abb. 5). Häufig konfluieren die Geschwüre miteinander, bisweilen sieht man im Geschwürsgrund arrodierte Gefäße. Die histologische Untersuchung zeigt, daß diese Geschwüre die Wandschichten des Vormagens bis tief in die Muscularis propria hinein zerstören (Abb. 6). Die Muscularis mucosae ist durchtrennt und vom Geschwürsrand retrahiert. Der Geschwürsgrund besteht im wesentlichen aus

*) An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. W. Schmidt am Robert Bosch-Krankenhaus Stuttgart danken, der mich liebenswürdigerweise bei der Beurteilung der histologischen Präparate beraten hat.

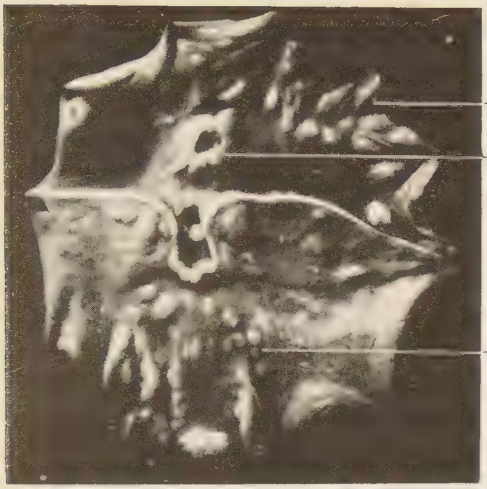


Abb. 7
Abheilende Vormagengeschwüre.
Zahlreiche, fast völlig vernarbte Vormagengeschwüre mit nur noch angedeuteter Eindellung in der Mitte. Ein Geschwür ist noch offen, von seinem Rand her kriechen breite Epithelbänder auf die Geschwürsmitte zu.

Abb. 8
Pylorusgeschwür.
Die Pylorusschleimhaut des Rattenmagens besteht aus weitlumigen stark geschlängelten Drüsenschläuchen. Im Geschwürsbereich sind die Drüsenschläuche stark angeschwollen. Der Geschwürsinhalt besteht aus einem homogenen, scharf abgesetzten, nekrotischen Gewebspfropf.

einer homogenen, senkrecht zur Geschwürsfläche gestreiften Schicht, die sich kräftig mit Eosin anfärbt. Es handelt sich dabei um eine fibrinoide Quellungsnekrose, die durch Verquellung und Verbackung der Bindegewebsfasern unter der Einwirkung des Magensaftes zustande kommt (H a m p e r l).

Die Magenwand ist stark aufgelockert und erscheint im Bereich des Geschwürs auf das Doppelte der Norm verdickt, neben einer oedematösen Durchtränkung der weitmaschigen Mucosa und Submucosa ist eine starke zellige Infiltration erfolgt, bei der eosinophile Granulozyten vorherrschen. Die Nekrosen sind durch einen breiten Leukozytenwall vom lebenden Gewebe abgesetzt. Eine Geschwürsperforation wurde nie beobachtet.

Der Fundusteil des Magens zeigte während der Glukoseversuche regelmäßig kleine, leicht abwischbare Blutpunkte, denen bisweilen oberflächliche Schleimhautnekrosen zugrunde lagen. Die Pylorusschleimhaut, die aus weitlumigen, stark geschlängelten Drüsenschläuchen besteht, wies dagegen ab dem 5. bis 6. Tag kleinste runde Geschwüre auf (Abb. 3). Die histologische Untersuchung zeigt, daß die Drüsenschläuche im Geschwürsbereich stark angeschwollen sind. Hierdurch, sowie durch die mäßige oedematöse Durchtränkung der Mucosa und Submucosa kommt makroskopisch eine glasige Vorwölbung der Geschwürsumgebung zustande. Die Mucosa ist nur geringgradig infiltriert. Der Geschwürsinhalt besteht aus einem homogenen, scharf abgegrenzten nekrotischen Gewebspfropf (Abb. 8). Das einzelne Geschwür zeigt keine Tendenz zur

Ausdehnung. Das Duodenum und der Dünndarm zeigten bei Stichproben niemals Blutungen oder Geschwüre.

Zusammenfassend kann man sagen, daß von einigen Ausnahmen abgesehen, die Geschwüre vom 2. bis zum 12. Tag sowohl an Zahl als auch an Größe und Tiefe kontinuierlich zunahmen bei langsamer täglicher Gewichtsabnahme.

3) Versuche über die Abheilung der Geschwüre:

Die Tiere wurden zunächst 8 Tage mit Glukoselösung gefüttert und erhielten anschließend 1 Tag bzw. 2, 3 oder 4 Tage lang wieder Standardkost und Wasser. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt (vgl. auch Abb. 1 und 2).

Die Geschwüre bilden sich unter der Normalkost sehr rasch zurück, indem von den Geschwürsrändern her breite Epithelbänder auf das Geschwürszentrum hinkriechen (Abb. 7). Bereits am 2. Tag der Abheilungsversuche sind die meisten ehemaligen Geschwüre nur noch an kleinen Dellen in einem hypertrophen Narbengebiet zu erkennen (Abb. 7). Am 4. Tag sind die Geschwüre weitgehend vernarbt, wobei die Narben oft zu großen tumorartig vorgewölbten Herden konfluieren. Histologisch zeigen die Narben bisweilen einen Papillom-ähnlichen Aufbau: Um einen bindegewebigen Grundstock ist das Epithel in regelrechter Schichtung angeordnet, auf der zerklüfteten Oberfläche sammeln sich dicke Hornmassen an. Von der Submucosa ist nur noch ein schmaler Saum aus derbem zellarmen Bindegewebe erhalten. Die Epithelisierung der Geschwüre erfolgt rascher als die Regeneration der Muscularis mucosae.

4) Verzögerung der Abheilung der Geschwüre durch Prednisolon:

Wie Tabelle 2 zeigt, heilen Vormagengeschwüre unter Normalkost bereits nach 4 Tagen praktisch völlig aus. Da diese Zeit viel zu kurz ist, um die Wirkung eines Arzneimittels während der Abheilungsphase beurteilen zu können, suchten wir nach einer Möglichkeit, die Abheilung der Geschwüre zu verzögern. Hierzu boten sich insbesondere die Cortisonderivate an, da sie einerseits infolge ihres hemmenden Einflusses auf das Mesenchym (S h w a r t z m a n n), die reaprativen Prozesse im Geschwür bremsen. Andererseits stimulieren die Glukokortikoide, wie eingangs erwähnt, die Sekretion des proteolytisch aktiven Magensekretes (G r a y und S h a y).

Die Tiere erhielten 8 Tage lang Glukoselösung und anschließend 4 Tage lang Standardkost. Zusammen mit der Standardkost wurde den Ratten täglich 5 mg Solu-Decortin H*) pro kg Ratte subcutan injiziert. Wie Tabelle 3 zeigt, ist die Abheilung der Vormagengeschwüre unter Decortin H sowohl was die Geschwürszahl als auch was die Geschwürsfläche anbetrifft deutlich verzögert.

Der Verzögerungseffekt ist nach der t-Verteilung mit 95 % gesichert (Tab. 6).

Besonders bemerkenswert war bei diesem Versuch eine deutliche Vermehrung der sonst recht unauffälligen Pylorusgeschwüre, die normalerweise nach 4 Tagen Standardkost nicht mehr nachzuweisen sind.

*) E. Merck AG, Darmstadt

5) In einer weiteren Kontrollreihe sollte festgestellt werden, in wie weit tägliche Injektionen, die die Tiere mit lebhaften Abwehrreaktionen beantworteten, als Stress im Sinne von S e l y e die Geschwürsbildung beeinflussen. Hierbei erhielten die Ratten neben der 8tägigen Glukosekost täglich 0,5 ml physiologische Kochsalzlösung intraperitoneal injiziert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Die Werte für Geschwürszahl und Geschwürsfläche sind in dieser Versuchsreihe auffallend niedrig und liegen deutlich unter den Kontrollwerten. Eine Geschwürszunahme durch die Stress-Situation während der Injektion konnte damit also ausgeschlossen werden. Es wäre denkbar, daß der statistisch nicht gesicherte Rückgang der Geschwürszahl und der Geschwürsfläche ursächlich mit der Kochsalzzufuhr zusammenhängt, die auf menschliche Verhältnisse übertragen immerhin einer täglichen NaCl-Gabe von 1 g entspricht.

II. Arzneimittelversuche

1) Belladonna-Neutralon*):

Belladonna-Neutralon ist ein Kombinationspräparat aus Aluminiumnatriumsilikat mit einem Zusatz von 0,5 % Belladonnaextrakt.

Aluminiumnatriumsilikat reagiert mit der Magensalzsäure unter Bildung von Aluminiumchlorid, Natriumchlorid und Kieselsäuregel. Die Bella-

*) Schering AG, Berlin

donnaalkaloide wirken hemmend auf die postganglionären Fasern der Nervi vagi ein. Einerseits wird dadurch die Magensaftsekretion gebremst und andererseits werden durch Herabsetzung der Magenmotorik Spasmen und hierdurch bedingte Schmerzzustände gelöst. D i m m e l führt die säurebindende Wirkung des Neutralons weniger auf die Salzbildung als auf seine adsorbierenden Eigenschaften zurück. V o n F r i e d r i c h stellt außer der Neutralisierung des Magensaftes eine starke Herabsetzung der Pepsinwerte fest, die er ebenfalls durch Adsorption des Pepsins an Neutralon erklärt. Überdies schreibt er dem Neutralon bzw. seinen Abbauprodukten eine adstringierende und die Magenschleimhaut "deckende" Wirkung zu.

B e c k e r hebt in seiner Arbeit die langandauernde Wirkung des Neutralons als besonderen Vorzug gegenüber anderen Antacida hervor.

Eigener Versuch:

Zum Versuch gelangten 16 Tiere. Das Belladonna-Neutralon wurde in der Glukoselösung aufgeschwemmt und 8 Tage lang in einer täglichen Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht verabreicht.

Ergebnisse s. Tab. 5.

Die Geschwürszahl stieg um 82 %, die Geschwürsfläche um 88 % gegenüber der Norm an. Die Ergebnisse sind mit 99,73 % gesichert (Tab. 6). Unter dem Einfluß von Belladonna-Neutralon war also bei unserer Versuchsanordnung eine deutliche Zunahme der Geschwürsrate zu beobachten.

2) Enzynorm liquidum*):

Enzynorm ist ein standardisierter biologischer Magenenzymextrakt, der Pepsin, Kathepsin, an Eiweiß gebundene Säuren, Mucine und den Intrinsicfaktor enthält.

H i r s c h empfiehlt die Anwendung von Enzynorm vor allem bei akuter Gastritis, Gastroenteritis, Ferment- und Salzsäuremangel, bei Zustand nach Magenresektion, bei Stumpfgastritis, konsumierenden Erkrankungen, perniciöser Anämie, Eiweißmangel, Schwangerschaftserbrechen, Proteolysestörungen und bei Dysbakterie.

Da nach B ü c h n e r die Hauptursache bei der Entstehung des Magengeschwürs in einem Zuviel an aktivem Magensekret zu suchen ist, wäre in unseren Versuchen zu erwarten, daß künstlich zugeführter Magensaft in Form von Enzynorm die Geschwürsrate erhöht.

Eigene Versuche:

Es wurden 2 Versuchsserien mit 16 bzw. 12 Ratten angesetzt. Die erste Serie erhielt 8 Tage lang täglich 25 ml Enzynorm liqu. pro kg Körpergewicht in der Glukosekost gelöst. Die zweite Serie erhielt dieselbe Dosis einer auf 1:1000 verdünnten Enzynormlösung.

Die Tiere, besonders der ersten Serie, tranken bei diesen Versuchen auffallend viel, was wohl mit der auch von H i r s c h hervorgehobenen appetitsteigernden Wirkung des Enzynorms zusammenhängt.

*) Nordmark-Werke GmbH, Hamburg

Ergebnisse s. Tab. 5.

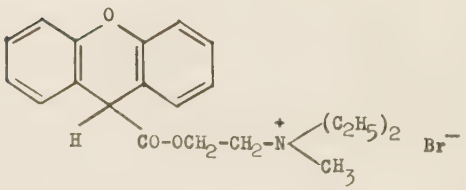
Die Tiere der ersten Serie, die das Enzynorm unverdünnt erhielten, zeigten eine Zunahme der Geschwürszahl um 117 % und eine Steigerung der Geschwürsfläche um 365 % (!) gegenüber den Vergleichswerten. Beide Ergebnisse sind statistisch gesichert (Tab. 6).

Auch noch in der Verdünnung von 1:1000 erhöht Enzynorm die Geschwürszahl um 41 % und die Geschwürsfläche um 151 % gegenüber der Norm. Die Steigerung der Geschwürsfläche ist statistisch gesichert (Tab. 6).

Unter dem Einfluß von Enzynorm entstehen außerordentlich große und vielgestaltige Geschwüre, neben eigenartigen langgestreckten, furchigen Ulcerationen herrschen Geschwüre vom polygonalen Typ (s. Seite 14 und Abb. 5 und 6) vor.

3) Metanthelinbromid (Vagantin, MTB 51*)):

Metanthelinbromid ist eine quartäre Ammoniumverbindung und zwar das Methylbromid des Xanthen-Carbonsäure-Diaethylaminoaethylesters



*) Dr. Christian Brunnengräber Chemische Fabrik & Co. mbH, Lübeck

Es hemmt die Wirkung des Azetylcholins, das in den postganglionären parasympathischen Nervenendigungen frei wird und blockiert die Übergabe des Azetylcholins in den ganglionären Synapsen. Die Wirkung des Metanthelinbromids auf den Magen beruht einerseits auf einer ausgeprägten Hemmung der Motilität und andererseits auf einer Einschränkung der Magensaftsekretion (H e t é n y i).

Zahlreiche Autoren empfehlen Vagantin insbesondere zur ambulanten Therapie der Ulcuskrankheit (B a u m ü l l e r , H o e c h t , H o l z h ü t e r u.a.). Nach B r o i c h e r und G r a m sind die Nebenwirkungen geringer als beim Atropin.

Eigener Versuch:

15 Ratten erhielten 8 Tage lang täglich 500 mg Vagantin pro kg Körpergewicht in Glukoselösung aufgeschwemmt.

Ergebnisse s. Tab. 5.

Die Geschwürszahl ist um 9 %, die Geschwürsfläche um 40 % gegenüber der Norm herabgesetzt. Das Präparat zeigte also bei unserem Versuch eine hemmende Wirkung auf die Geschwürsbildung. Eine statistische Sicherung der Ergebnisse ließ sich jedoch nicht erzielen (Tab. 6).

Bei der Untersuchung der Mägen fanden sich ausschließlich Randwallgeschwüre (s. Seite 14 und Abb. 3 und 4), die erfahrungsgemäß die Muscularis mucosae nicht durchbrechen.

4) Rabro-Magentabletten*):

Die Rabro-Magentabletten weisen folgende Zusammensetzung auf:

Succ. liquir. praep.	0,300
Bism. subnitr.	0,350
Magnes. carbonic.	0,400
Natr. bicarbonic.	0,200
Cort. Rhamni frangulae ..	0,025
Rhiz. Calami	0,025

Neben den seit langem bekannten adstringierenden (Bism. subnitr.), neutralisierenden (Magnes. carbonic., Natr. bicarbonic.) und abführenden (Cort. Rhamni frangulae, Rhiz. Calami) Substanzen ist der Succus liquiritiae der wesentliche Bestandteil der Rabro-Magentabletten. Der Lakritzensaft wurde 1946 durch R e v e r s in die Ulcustherapie eingeführt. Er enthält nach S c h u l z e u.a. neben einem Spasmolyticum, einen oestrogen wirksamen Stoff und Glycerrhetinsäure mit Desoxycorticosteron-ähnlicher Wirkung. Nebenwirkungen der Glycerrhetinsäure, die sich durch Verschiebungen im Elektrolythaushalt in Form von Oedembildung und Blutdrucksteigerung bemerkbar machten, besitzt Rabro offenbar nicht.

Zahlreiche Arbeiten berichten über sehr gute Erfolge bei stationärer und ambulanter Behandlung von Magengeschwüren mit Rabro-Magentabletten (B e y r e r und L e i b e t s e d e r, S i e m e n s, F e r e n b a c h, N e u k a m m, D a x e l m ü l l e r, B e r t e l und P a n d e l i t s c h k a, R o t h, R o m m e r s k i r c h e n, O h r t).

*) H. Trommsdorff, Aachen

O v e r z i e r konnte bei experimentell erzeugten Geschwüren im Drüsenmagen der Ratte mit Rabro-Tabletten die Abheilung beschleunigen.

Eigener Versuch:

16 Tiere erhielten 8 Tage lang täglich 300 mg Rabro pro kg Körpergewicht in Glukoselösung aufgeschwemmt.

Ergebnisse s. Tab. 5.

Die Geschwürszahl ist um 36 % gegenüber der Norm erhöht, dagegen liegt der Wert für die Geschwürsfläche 10 % unter dem Vergleichswert der Kontrolltiere. Die statistische Berechnung ergibt jedoch keine gesicherten Unterschiede (Tab. 6).

Rabro-Magentabletten lassen also bei dieser Versuchsanordnung keinen wesentlichen, die Geschwürsbildung beeinflussenden Effekt erkennen.

5) Reserpin (Serpasil*)):

Reserpin ist ein Alkaloid, das 1952 von M ü l l e r , J.M., S c h l i t t l e r und B e i n aus der Wurzel der Rauwolfia serpentina isoliert wurde.

Außer einer wahrscheinlich zentral bedingten blutdrucksenkenden Wirkung (G r a m s c h , D a m m und T r a u t n e r) hat das Reserpin starke sedativ-hypnotische Eigenschaften und wird

*) Ciba AG, Wehr/Baden

deshalb in großem Umfang in der Psychiatrie verwendet (M i e l k e , G e r s t e n b r a n d und W e i n g a r t e n).

Infolge der vagotropen Umstimmung des Organismus durch Reserpin, die nach C l a r k und S c h n e i d e r mit einer Steigerung der Magensaft- und Salzsäuresekretion einhergeht, sind Magen-Darm-Komplikationen bei der Anwendung des Medikaments besonders häufig.

M i e l k e , V a c h o n , T o m a s i und B e l berichten über Fälle, bei denen während der Reserpinmedikation Duodenalgeschwüre auftraten. P l e t s c h e r , S h o r e und B r o d i e stellten fest, daß Reserpin den Serotoningehalt der Magenschleimhaut herabsetzt. Z b i n d e n , P l e t s c h e r und S t u d e r konnten die Zahl der durch Glukosekost hervorgerufenen Vormagengeschwüre bei der Ratte durch zusätzliche Reserpingaben stark erhöhen. Die Autoren nehmen an, daß durch die Ausschüttung des Serotonins aus der Magenschleimhaut, deren Widerstandskraft gegenüber geschwürsbildenden Noxen herabgesetzt wird.

L a B a r r e und L i e b e r stellten nach Reserpingaben beim Hund eine über mehrere Stunden anhaltende Hypersekretion und Hyperacidität des Magensaftes fest. Die Hypersekretion ließ sich durch vorherige Atropinmedikation unterdrücken.

Eigener Versuch:

15 Ratten erhielten während der 8tägigen Glukosekost täglich 1 mg Serpasil pro kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert.

Ergebnisse s. Tab. 5.

Die Geschwürszahl stieg um 75 %, die Geschwürsfläche um 149 % gegenüber der Norm an. Beide Werte lassen sich statistisch absichern (Tab. 6).

Auffallend war eine extrem starke Gewichtsabnahme der Tiere während des Versuchs.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Z b i n d e n , P l e t s c h e r und S t u d e r konnten wir bei dieser Versuchsanordnung mit Reserpingaben eine starke Erhöhung der Geschwürsrate erzielen.

6) Robufakton*):

Robufakton besteht aus Methylmethioninsulfonium, dem wichtigsten Wirkstoff des Kohlsaftes.

Als Methyldonator greift diese Substanz in den Leberstoffwechsel ein und soll besonders bei der Behandlung des hepatogenen Ulcus (J a h n) gute Erfolge aufweisen. (L a b e r k e und V e t t e r , H e i n i t z). Auch W u r z e l und H e r z o g empfehlen Robufakton zur Therapie der Ulcuskrankheit und heben besonders die rasche Beschwerdefreiheit der Patienten hervor.

*) Robugen GmbH, Eßlingen a.N.

C h e n e y spricht von einem im Kohlsaft vorhandenen Anti-Ulcus-Faktor, mit dem sich experimentell erzeugte Geschwüre bei Meerschweinchen und Hunden verhindern lassen.

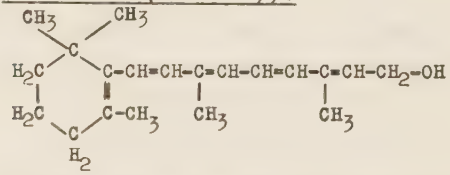
Eigener Versuch:

16 Tiere erhielten 8 Tage lang täglich 100 mg Robufakton pro kg Körpergewicht in Glukoselösung aufgeschwemmt.

Ergebnisse s. Tab. 5.

Die Geschwürszahl ist gegenüber der Norm um 100 % erhöht, der Unterschied ist statistisch gesichert (Tab. 6). Die Geschwürsfläche ist im Vergleich mit den Kontrolltieren um 33 % herabgesetzt, eine statistische Sicherung ist aber nicht zu erzielen (Tab. 6).

7) Vitamin A (Arovit*)):



Die Anwendung des Vitamin A in der Ulcustherapie stützt sich hauptsächlich auf die Epithelschutzwirkung. Daneben sollen ein pharmakodynamischer Impuls zu proliferativen Vorgängen, ein Einfluß auf den Cholesterinstoffwechsel (M e u w s e n)

*) Deutsche Hoffman-La Roche AG, Grenzach/Baden

und eine Beeinflussung der Magensaftsekretion (F e r n á n d e z - C r u z) durch Vitamin A eine Rolle spielen. S.A.W. M ü l l e r und M e u w s e n berichten über gute Erfolge mit kombinierten Vitamin-A- und Vitamin-E-Gaben bei Ulcuskranken.

Eigener Versuch:

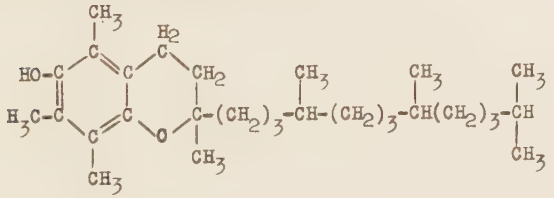
15 Tiere erhielten während der 8tägigen Glukosekost täglich 15000 I.E. Vitamin A pro kg Körpergewicht in öliger Lösung intramusculär injiziert.

Ergebnisse s. Tab. 5.

Die Geschwürszahl stieg um 59 %, die Geschwürsfläche um 126 % gegenüber der Norm an. Beide Werte lassen sich statistisch absichern (Tab. 6).

Vitamin A fördert also bei dieser Versuchsanordnung die Geschwürsbildung erheblich.

8) Vitamin E (Ephynal*)):



S. W a g n e r unterscheidet hinsichtlich ihrer Genese zwei grundsätzlich voneinander verschiedene Arten von Magengeschwüren:

*) Deutsche Hoffman-La Roche AG, Grenzach/Baden

Vom peptischen Geschwür, das im Sinne B ü c h n e r s durch eine gesteigerte Magensaftsekretion zustande kommt, trennt er das dystrophische Magengeschwür ab, dessen Ursache in einer Devitalisierung der Magenwand begründet ist. Die Widerstandsminderung der Magenwand führt S. W a g n e r in erster Linie auf eine Kreatininstoffwechselstörung der Muskulatur zurück, daneben sollen lokale Schleimhaut-, Nerven und Blutgefäßerkrankungen eine Rolle spielen.

Als geeignetes Medikament, das sowohl den Muskelstoffwechsel normalisiert als auch die Nerven- und Kreislaufverhältnisse günstig beeinflusst, empfiehlt S. W a g n e r das Vitamin E.

Die vielseitige Wirkung des Tocopherols wird von H e i n s e n auf eine Beeinflussung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems zurückgeführt.

Eigener Versuch:

Zum Versuch gelangten 16 Tiere. Während der 8tägigen Glukosekost injizierten wir den Ratten Ephynal intramusculär und zwar in einer Dosis von täglich 4 mg/kg Körpergewicht.

Ergebnisse s. Tab. 5.

Die Geschwürszahl war um 7 % gegenüber dem Vergleichswert vermindert, die Geschwürsfläche war um 9 % erhöht. Diese geringen Abweichungen von der Norm lassen keine statistische Sicherung zu und weisen Vitamin E als indifferentes Mittel hinsichtlich seiner Wirkung auf die Geschwürsbildung aus.

III. Homöopathische Arzneimittel

Die verschiedenen homöopathischen Arzneimittel hat uns in dankenswerter Weise Herr Pharmazierat Dr. M e n g e im Robert Bosch-Krankenhaus, Stuttgart hergestellt.

1) Argentum nitricum (Silbernitrat AgNO3):

Organische Silberverbindungen finden infolge ihrer adstringierenden und antiseptischen Wirkung auch in der allopathischen Ulcustherapie Verwendung (H e l w i g).

In seiner "Reinen Arzneimittellehre" berichtet H a h n e m a n n vom Argentum metallicum, daß es u.a. "brecherliche Übelkeit", Ekel gegenüber Speisen und eine "brennende Empfindung im Magen wie von Sodbrennen" hervorrufe. In seinen Beobachtungen über Argentum nitricum fehlen allerdings Angaben über Magenbeschwerden.

In A l l e n s "Encyclopedia" findet man über Argentum nitricum eine Zusammenstellung von 822 Symptomen von 66 Prüfern einschließlich Hahnemann. 91 Symptome, darunter brennende und drückende Magenschmerzen, Blähsucht, Appetitlosigkeit und Übelkeit weisen auf den Magen hin.

Die vielfachen Beobachtungen über psychische und nervöse Veränderungen während der Arzneimittelprüfungen vergleicht S t i e g e l e mit dem Wesen des "geborenen Neurotikers".

M e z g e r bezeichnet Argentum nitricum als eines der wertvollsten Mittel gegen geschwürige Veränderungen am Magen und Duodenum.

S t a u f f e r und L e e s e r empfehlen bei Magenleiden die Anwendung der 4. bis 6. Dezimalpotenz.

Eigener Versuch:

14 Tiere erhielten zusammen mit der Glukosekost 8 Tage lang täglich 20 ml Argentum nitricum D_5 = 1:100000/kg Körpergewicht.

Ergebnisse s. Tab. 5.

Die Geschwürszahl war um 9 %, die Geschwürsfläche um 86 % gegenüber der Norm erhöht. Der letztgenannte Wert ist statistisch gesichert (Tab. 6).

Bei Zusatz von Argentum nitricum zur Glukosekost entstehen langgestreckte, furchige, wie eingraviert aussehende Geschwüre. Zwischen ihnen ist die Vormagenhaut eigentümlich vorgebuckelt und zeigt im histologischen Schnitt einen papillomartigen Aufbau.

2) Strychnos nux vomica L (Brechnuss oder Krähenauge): Familie: Loganiaceae

Nach dem HAB werden die reifen, getrockneten Samen verwendet. Die Urtinktur wird nach § 4 des HAB mit 60%igem Äthanol bereitet. Der Arzneigehalt der Urtinktur beträgt 1/10.

Nach S c h i n d l e r werden folgende Inhaltsstoffe angegeben:

die Alkaloide Strychnin, Brucin, - und -Colubrin, Pseudostrychnin, Vomicin und Novacin. Diese Alkaloide sind an Chlorogensäure gebunden; ferner

werden das Glykosid Loganin, Fette und Fettsäuren, Kohlenhydrate, Eiweiß und Asche genannt.

Nach M a d a u s wurde der Samen, der in Indien beheimateten Pflanze zuerst im 15. Jahrhundert durch arabische Ärzte in Europa bekannt.

Das wichtigste Alkaloid der Brechnuss, das Strychnin, wird in der allopathischen Therapie infolge seiner Reflex-steigernden Wirkung als Analeptikum bei Kreislaufschwäche und narkotischen Vergiftungen und bei nicht vollständigen motorischen Lähmungen benutzt (H e l w i g). Als Bitterstoff wirkt Strychnin appetitanregend, außerdem fördert es den Tonus der glatten Muskulatur des Magen-Darm-Kanals und wirkt nach K o r b s c h (1) anregend auf die Magensaftsekretion.

In der Homöopathie gilt Nux vomica als Polychrest, also als Substanz mit sehr vielseitiger Symptomatik.

H a h n e m a n n berichtet in seiner "Reinen Arzneimittellehre" über 1198 selbstbeobachtete Symptome. Bei A l l e n werden von 74 Prüfern einschließlich Hahnemann 1592 Symptome angeführt, von denen sich 128 auf den Magen beziehen.

Nach M e z g e r sind die Verdauungsorgane der bevorzugte Angriffspunkt von Nux vomica. Über Symptome, die den Magen betreffen, finden sich bei ihm u.a. folgende Angaben:
Brechreiz und Erbrechen, Widerwille gegen Speisen, Anfälle von Heißhunger, nach dem Essen Vollheit und Auftreibung, Drücken im Magen wie ein Stein, heftiges Sodbrennen und krampfhafte Magenschmerzen.

S t i e g e l e empfiehlt Nux vomica besonders für chronische Magenerkrankungen.

S t a u f f e r führt als Indikation zur Nux-vomica-Behandlung u.a. Magenatonie, Sodbrennen, Magenkrampf, Hyperacidität, nervöse Überreizung des Magens und entzündliche Erscheinungen an der Magenschleimhaut an.

Eigene Versuche:

16 Ratten bekamen während der 8tägigen Glukosekost täglich 4 ml Nux vomica Ø pro kg Körpergewicht.

6 Tiere erhielten dieselbe Dosis Nux vomica D_3.

Ergebnisse s. Tab. 5.

Nux vomica Ø (Urtinktur):
Die Geschwürszahl ist um 9 %, die Geschwürsfläche dagegen um 160 % gegenüber der Norm erhöht. Daraus resultiert, daß die erzeugten Geschwüre unverhältnismäßig groß, und wie die histologische Untersuchung zeigt, auch sehr tief sind. Die Erhöhung der Geschwürsfläche ist statistisch gesichert (Tab. 6).

Nux vomica D_3 (= 1:1000):
Die Erhöhung der Geschwürszahl um 20 % und der Anstieg der Geschwürsfläche um 4 % gegenüber den Kontrollwerten sind statistisch nicht zu sichern und erlauben keine definitive Aussage über die Wirkung des Medikaments in dieser Verdünnung.

DISKUSSION

Die Entstehung der Vormagengeschwüre durch die Glukosekost ist wohl so zu erklären, daß der während des Trinkens abgesonderte Magensaft zur Verdauung gar nicht benötigt wird und sich deshalb zerstörend gegen die Magenwand richten kann. Dafür spricht auch die Tatsache, daß wir durch die zusätzliche Zufuhr von Magensaft in Form von Enzynorm eine Zunahme der Geschwürsfläche um 365 % beobachten konnten. In wie weit daneben Stoffwechselstörungen der Magenwand als Folge eines Vitamin- und Eiweißmangels eine Rolle spielen, muß dahingestellt bleiben.

Eigentümlich bleibt dabei die Tatsache, daß die Geschwüre fast ausschließlich im Vormagen lokalisiert sind. Der Vormagen der Ratte ist ein mit geschichtetem verhornendem Plattenepithel ausgekleideter Sack von etwa 3 - 4 ml Inhalt. Er ist als Speicherorgan gedacht und wird bei ausschließlich flüssiger Nahrung praktisch funktionslos. Da er keine Schleimdrüsen besitzt, fehlt ihm im Gegensatz zum Drüsenbereich eine schützende Schleimschicht; dies ist wohl der Grund, daß der Vormagen bevorzugt der verdauenden Wirkung des Magensaftes anheim fällt. P a p p e n h e i m e r und L a r i m o r e vertreten die Ansicht, daß der Anstoß zur Geschwürsentstehung von verschluckten Haaren ausgeht, die sich mit ihrer Spitze in das Plattenepithel des Vormagens einbohren. Tatsächlich ist der Magen hungernder Ratten oft prall mit Haaren angefüllt und in Einzelfällen sahen wir auch Haare in einem Geschwür stecken. Ob die Haare jedoch ursächlich mit den Geschwüren zusammenhängen bleibt fraglich.

Da der menschliche Magen bekanntlich keinen dem Rattenvormagen entsprechenden Anteil besitzt, sind unsere Versuchsergebnisse nur mit großen Vorbehalten auf die menschliche Pathologie zu übertragen, wenn auch G r a n d j e a n (2) behauptet, daß die von ihm entwickelte Methode zur Geschwürserzeugung bei der Ratte "die besten Voraussetzungen zur Prüfung eines antiulcerösen Medikamentes schafft". Immerhin weisen die Ergebnisse der Versuchsanordnung gewisse Gesetzmäßigkeiten auf, insbesondere besteht eine enge Beziehung zwischen Versuchsdauer und Geschwürszahl bzw. Geschwürsfläche (Abb. 1 und 2).

Wir bezogen unsere Ergebnisse alle auf einen Kontrollwert, der sich aus 39 Tieren errechnete. Um jahreszeitliche Unterschiede in der Geschwürsentstehung zu berücksichtigen, teilten wir diese 39 Tiere in 3 Einzelserien auf, die zu verschiedenen Zeiten zum Versuch kamen (November 1960, März 1961, April 1961, s. Tab. 1).

Das Gewicht der Tiere scheint nach unseren Beobachtungen ohne Bedeutung für die Entstehung der Vormagengeschwüre zu sein. Da wir alle Versuche in einem Raum anstellten, der durch einen Thermostaten ständig auf 22°C gehalten wurde, konnte sich ein evt. Einfluß der Temperatur auf die Geschwürsbildung nicht unterschiedlich auswirken.

Trotz des homogenen Tiermaterials, das wir zu unseren Versuchen verwendeten, waren die individuellen Schwankungen hinsichtlich der Geschwürsrate sehr groß. Dies wirkte sich besonders nachteilig auf die Möglichkeit der statistischen Sicherung der Ergebnisse aus.

Ein Teil der Medikamente wurde in der Glukosekost gelöst verabreicht. Da die Tiere unterschiedlich viel tranken, erhielten sie zwangsläufig auch verschiedene Mengen des betreffenden Arzneimittels; die bei den einzelnen Versuchen angegebenen Mengen stellen deshalb Maximalwerte dar. Bei den injizierten Medikamenten bestanden diese Schwierigkeiten naturgemäß nicht. Eine evt. ulcerogene Stresswirkung durch die tägliche Injektion konnte durch einen eigens dafür angestellten Kontrollversuch ausgeschlossen werden.

Die Auswertung der Ergebnisse hinsichtlich der Geschwürszahl erscheint zunächst unproblematisch. Sehr häufig konfluieren die Geschwüre, so daß sie nicht immer eindeutig voneinander abzugrenzen sind. Die Geschwürsfläche dagegen liegt unzweideutig fest. Die Bestimmung der Fläche der häufig völlig unregelmäßig begrenzten Geschwüre erfolgt durch Vergleich mit Papierstückchen bekannter Größe, also mit einer auch etwas subjektiv gefärbten Methode. Um diesen Fehler möglichst klein zu halten wurden alle Mägen von demselben Untersucher ausgewertet.

Der Geschwürsfläche kommt bei der Bewertung eines Medikamentes zweifellos die größere Bedeutung zu, sie steht auch im Gegensatz zur Geschwürszahl mit der Tiefe der Geschwüre in gewissem Zusammenhang, da erfahrungsgemäß flächenmäßig große Geschwüre die Muscularis mucosae häufig durchbrechen.

Mit Ausnahme der Verhältnisse bei Argentum nitricum zeigten die Geschwüre unter der Arzneimitteleinwirkung morphologisch keine Besonderheiten. Verallgemeinernd kann man sagen, daß solche Medikamente, die die Geschwürsbildung erheblich verstärkten, vorwiegend

Geschwüre vom polygonalen Typ, also große und tiefe Geschwüre erzeugten, und daß umgekehrt unter dem Einfluß von Medikamenten, welche die Geschwürsbildung hemmen, Randwallulcera, also kleine oberflächliche Geschwüre entstanden.

Fassen wir die Ergebnisse der Arzneimittelversuche zusammen, so ergaben folgende Medikamente eine statistisch gesicherte Zunahme der Geschwürszahl bzw. der Geschwürsfläche:

Belladonna-Neutralon, Enzynorm, Reserpin, Robufakton, Vitamin A, Argentum nitricum D_3 und Nux vomica ø.

Eine deutliche, allerdings statistisch nicht gesicherte Verminderung der Geschwürszahl und Geschwürsfläche beobachteten wir lediglich bei Vagantin.

Die verschiedenen Wirkungsmechanismen der Medikamente wurden, soweit sie bekannt sind, bei den einzelnen Versuchen angegeben.

T E I L B

Erzeugung von Drüsenmagengeschwüren bei der Ratte durch Immobilisation der Tiere in einer Gipsmanschette. Beeinflussung der Geschwüre durch verschiedene Medikamente.

Während der Glukosefütterung treten, wie eingangs erwähnt, neben Vormagen- und Pylorusgeschwüren auch vereinzelte Erosionen und Geschwüre in dem sehr empfindlichen Fundusteil des Rattenmagens auf. Das Vorkommen dieser Erosionen erfolgt jedoch so ungesetzmäßig, daß sich damit keine systematischen Versuche anstellen lassen.

Andererseits gibt es verschiedene Versuchsanordnungen, bei denen man ausschließlich Geschwüre erhält, die im Fundusteil des Rattenmagens lokalisiert sind.

a) D a h l , B l a i s d e l l und B e u t l e r erhielten Drüsenmagengeschwüre nachdem sie bei Ratten durch intravenöse Erythrozyten-Injektionen eine Polyzythaemie erzeugt hatten. Als Ursache der Geschwüre nehmen die Autoren eine durch die Polyzythaemie bedingte Durchblutungsstörung der Magenwand an.

b) B o n f i l s u.a. konnten durch tägliche subcutane Injektion von Cortison nach 18 bis 23 Tagen bei mehr als 50 % der Tiere Drüsenmagengeschwüre erzeugen. Prednisolon zeigte den ulcerogenen Effekt in noch stärkerem Maße. Auch ACTH-Gaben rufen Drüsenmagengeschwüre hervor (R a d o u c o - T h o m a s u.a.).

c) La Barre und Desmarez beobachteten Ulcerationen nach intramusculärer Injektion von Reserpin. Bei einer täglichen Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht Reserpin zeigten nach 10 Tagen 85 % der so behandelten Tiere Drüsenmagengeschwüre. Reserpin bewirkt eine Ausschüttung des 5-Hydroxytryptamins aus der Darmschleimhaut (Pletscher, Shore und Brodie). Diesem kommt offenbar bei der Geschwürsentstehung eine besondere Bedeutung zu, denn Hedinger und Veraguth konnten nach 5-Hydroxytryptamin-Injektionen ebenfalls Erosionen und Ulcerationen in der Magenmucosa beobachten.

d) Levrat und Lambert erzeugten Magengeschwüre, indem sie die Tiere einer Stress-Situation aussetzten. Ratten wurden in einem elektrisch betriebenen Schüttelkäfig bei einer Frequenz von 120 bis 130 Schwingungen pro Minute horizontal hinundherbewegt. Zusätzlich wurden die Tiere mit grellen Lichtblitzen angestrahlt. Der Apparat lief 23 Stunden am Tag, während der restlichen Stunde wurden die Tiere gefüttert und getränkt. Geschwüre wurden nach 4 bis 17 Tagen Versuchsdauer festgestellt.

Wir selbst prüften die Methode an 88 Tieren nach, konnten aber nur sehr unregelmäßig Geschwüre beobachten und zwar meist bei Tieren, die kurz vor dem Verenden waren (Versuchsanordnung s. Abb. 9). Gesetzmäßigkeiten, z.B. ein Anwachsen der Geschwürszahlen mit zunehmender Versuchsdauer, liessen sich nicht herausarbeiten. Die Methode erwies sich für unsere Fragestellung zum Austesten von Arzneimitteln als ungeeignet.

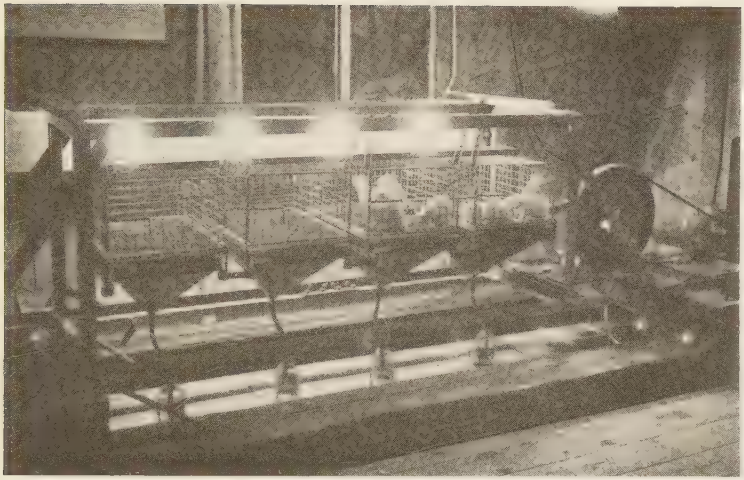


Abb. 9
Versuchsanordnung zur Erzeugung von Drüsenmagengeschwüren bei der Ratte im "Schüttelkäfig"*).

4 starr miteinander verbundene Käfige, die an Schraubenfedern aufgehängt sind, werden über Elektromotor, Exzenterrad und Pleuelstange bei einem Weg von 6 cm 120mal pro Minute hin-und-herbewegt. Gleichzeitig werden die Käfige mit kurzdauernden grellen Lichtblitzen angestrahlt. Der Apparat läuft 23 Stunden am Tag, während der restlichen Stunde werden die Tiere gefüttert. Die Ratten passen sich der Stress-Situation im allgemeinen sehr rasch an, indem sie die Beine am Bodengitter festkrallen und mit dem Körper Gegenschwingungen ausführen, die sie sogar nach dem Abschalten des Motors noch für kurze Zeit beibehalten.

Magengeschwüre wurden bei dieser Versuchsanordnung nicht gesetzmäßig beobachtet.

*) Für Bau und Konstruktion des Gerätes bin ich Herrn Ing. R. Übelhör in Firma Robert Bosch GmbH, Stuttgart-Feuerbach und Herrn cand.mach. H. Scheffczyck, TH Stuttgart sehr zu Dank verpflichtet.

e) R o s s i , B o n f i l s u.a. brachten Ratten dadurch in eine Stress-Situation, daß sie die Tiere mit Drahtgittern und Leukoplast bis zur Unbeweglichkeit fesselten. Bereits nach 20 Stunden wiesen 42 von 44 Tieren Drüsenmagengeschwüre auf. Unseren eigenen Versuchen liegt die letztgenannte etwas modifizierte Versuchsanordnung zugrunde.

M e t h o d e +)

1. Verwandtes Tiermaterial:

Die Versuche fanden mit Unterbrechungen vom 15. September 1960 bis zum 30. Mai 1961 statt. Als Versuchstiere wurden weiße männliche Wistar-Ratten benutzt, die mit Standardkost gefüttert wurden. Das Gewicht der Ratten schwankte zwischen 140 g und 443 g; das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug 234 g. Zur Auswertung gelangten insgesamt 512 Tiere.

2. Versuchsanordnung:

Die Ratten wurden 3 Tage lang an eine konstante Raumtemperatur von 22°C angewöhnt. 5 Stunden vor Versuchsbeginn erhielten die Tiere kein Futter mehr. Nachdem das Gewicht der einzelnen Ratten bestimmt worden war, erhielten die Tiere eine kurze Äthernarkose. In erschlafftem Zustand wurden die Ratten dann bis zum Hals in vorbereitete Gipsbinden*) eingewickelt, wobei Beine und Schwanz in verschiedenen Lagen der Gipsbinden unbeweglich fixiert wurden. Die Tiere wurden dann nummeriert und in horizontaler Lage mit Gummibändern auf einem Holzbrett befestigt (Abb. 10). Der Urin jeder Ratte wurde einzeln in kleinen Meßzylindern aufgefangen und auf seinen Uropepsinogengehalt untersucht (B r a u n). Die Arzneimittel injizierten wir während der Narkose entweder intramusculär oder intraperitoneal, ein Teil der Medikamente wurde mit einem dünnen PVC-Schlauch**)

*) Cellona Gipsbinden: Lohmann KG, Fahr/Rhein
**) Braun, Melsungen
+) Die Versuche wurden gemeinsam mit Herrn cand. med. J. Braun durchgeführt.

Abb. 10
Versuchsanordnung bei den durch Gipsverband ruhiggestellten Tieren. Pfoten-, Schwanz- und Körperbeweglichkeit sind weitgehend aufgehoben. Der Urin jedes Tieres läßt sich einzeln und ohne jede Verunreinigung direkt in kleinen Meßzylindern auffangen.

direkt in den Magen gebracht; das Einführen einer solchen Magensonde machte bei den im Gipsverband wehrlosen Tieren keine Schwierigkeit.

Die Tiere blieben 22 Stunden lang ohne Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr im Gipsverband. Dann wurden sie in Chloroform getötet und, nachdem der Gipspanzer mit einer Gipsschere entfernt war, seziert. Die Präparation des Magens und die Beurteilung der Geschwüre erfolgte unter denselben Gesichtspunkten, wie sie in der Versuchsanordnung des Teils A dieser Arbeit angegeben sind.

3. Auswertung der Ergebnisse:

Die Zahl und Größe der Drüsenmagengeschwüre ist, wie verschiedene Versuchsreihen zeigten, nicht allein von der Versuchsdauer abhängig. Das Gewicht der Tiere, die Raumtemperatur während des Versuchs und jahreszeitliche Einflüsse, scheinen die Zahl und Größe der Geschwüre zu beeinflussen. Da sich, wie Abbildung 12 zeigt, die jahreszeitlichen Einflüsse besonders stark auf die Geschwürsrate auswirkten, waren wir genötigt, zur Beurteilung der Arzneimittelserien jeweils Kontrollserien heranzuziehen, die ungefähr zum selben Zeitpunkt gemacht worden waren.

Die statistische Berechnung der Ergebnisse erfolgte nach den Formeln, die auf Seite 7 angegeben sind.

Tabelle über die durchgeführten Versuchsserien

I. Kontrollserien:

1) Vorversuch
2) Versuchsserien zur Beobachtung der Geschwürsentstehung bei zunehmender Versuchsdauer
3) Kontrollserien während verschiedener Jahreszeiten
4) Kontrollserie bei inkonstanter Temperatur
5) Kontrollserie mit übermäßig schweren Tieren

II. Arzneimittelversuche:

1) Aludrox, 2 Versuchsserien
2) Azetazolamid (Diamox)
3) Cyren B
4) Luminalnatrium
5) Metanthelinbromid (Vagantin)
6) Pendiomid
7) Prednisolon (Decortin H)
8) Promazin (Protactyl), 2 Versuchsserien
9) Promethazin (Atosil)
10) Reserpin (Serpasil)

III. Arzneimittelversuche mit in der Homöopathie gebräuchlichen Medikamenten:

1) Nux vomica D_3 und Nux vomica D_6
2) Passiflora Ø

I. Kontrollserien

1) Vorversuch:

Hierbei sollte festgestellt werden, ob die zur Eingipsung der Tiere notwendige Äthernarkose eine Geschwürs-bildende Wirkung auf die Magenschleimhaut ausübt. Die Ratten wurden 2 bis 3 Minuten lang mit Äther narkotisiert und dann für 22 Stunden ohne Nahrungs- und Flüssigkeitsgaben in den Käfig zurückgebracht. Bei der Sektion zeigte keines der 16 Tiere ein Drüsenmagengeschwür. Ein ulcerogener Effekt

der Äthernarkose sowie des sich daran anschliessenden 22stündigen Nahrungs- und Flüssigkeitsentzugs ließen sich also mit Sicherheit ausschließen.

2) Versuche zur Geschwürsentstehung und Morphologie der Geschwüre:

Nach 5stündiger Ruhigstellung im Gipsverband wiesen bereits 6 von 13 Tieren kleine, aber makroskopisch deutlich sichtbare blutige Erosionen auf. Histologische Schnitte zeigten, daß nur etwa das oberste Drittel der Drüsenschicht nekrotisch zerfallen war.

Mit zunehmender Versuchsdauer nehmen die Geschwüre an Zahl, Fläche und Tiefe ständig zu (s. Tab. 7 und Abb. 11). Die Zahl der Geschwüre wird mit zunehmender Fläche schließlich wieder etwas geringer, da mehrere kleine Geschwüre zu großflächigen Ulcerationen konfluieren.

Nach 22 Stunden Versuchsdauer, die wir als Standardzeit für unsere Versuche wählten, reichten die Nekrosen der Schleimhaut fast unmittelbar bis an die Muscularis mucosae heran (Abb. 17). Die blassgefärbten nekrotischen Drüsenschläuche sind deutlich vom gesunden Gewebe abgesetzt. Ihre Spitzen sind durch Hämatinpigment kräftig dunkelbraun gefärbt. Die Muscularis mucosae und ein schmaler Schleimhautstreifen über ihr sind noch erhalten. Das Bindegewebe dieses Schleimhautbezirks ist deutlich fibrinoid verquollen. Mucosa und Submucosa sind oedematös aufgelockert und zellig infiltriert.

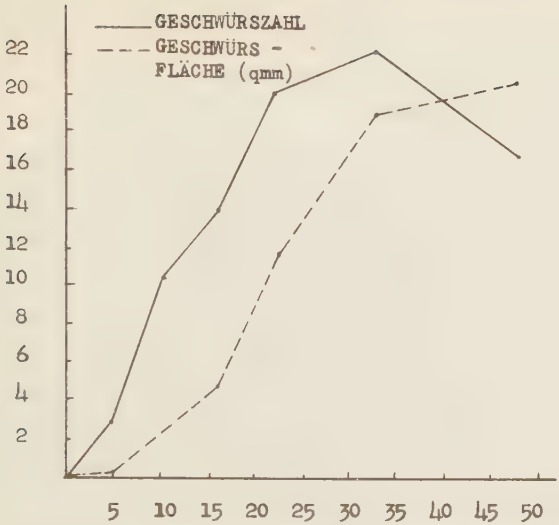


Abb. 11
Zunahme der Geschwürszahl (Geschwürsfläche) mit zunehmender Versuchsdauer.
———— Geschwürszahl -------- Geschwürsfläche

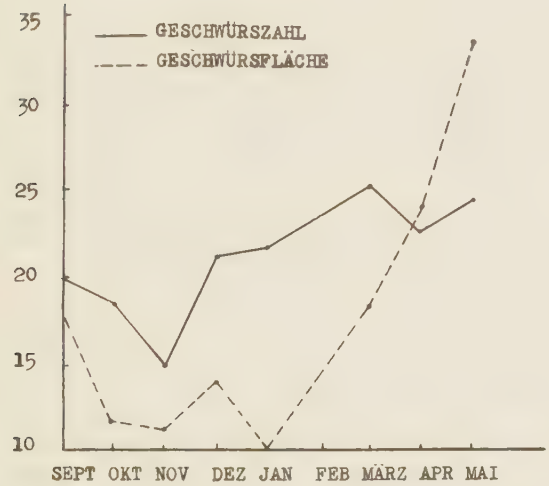


Abb. 12
Abhängigkeit der Geschwürszahl bzw. der Geschwürsfläche von der Jahreszeit. Die Geschwürsfläche ist während der Wintermonate deutlich verringert, die Geschwürszahl ändert sich nur unwesentlich.

Um die Tiere während des Versuchs länger als 22 Stunden am Leben zu erhalten, wurde die ausgeschiedene Flüssigkeit durch subcutane Gaben von 5 ml Tutofusin pro Ratte ersetzt.

Nach 33 bis 48 Stunden Versuchsdauer reicht der Defekt bis in die Submucosa hinein, die anfänglichen Erosionen gehen also bei genügend langer Versuchsdauer in echte Geschwüre über. Dabei sind die Fasern der Muscularis mucosae durch ein entzündliches Oedem auseinandergedrängt und z.T. nekrotisch zerfallen. Zwischen den Muskelfasern finden sich neben einer kräftigen leukozytären Infiltration zahlreiche freie Erythrozyten (Abb. 18). Wird der Versuch auf 72 Stunden ausgedehnt, so finden sich auch in der Muscularis propria nekrotische Bezirke.

Makroskopisch sind die Geschwüre meist strichförmig, oval, bohnenförmig oder völlig unregelmäßig begrenzt. Immer jedoch fällt ihre Längsachse mit der des Magens zusammen. Durch die mit Hämatin imbibierten Nekrosen sind die Geschwüre kräftig schwarzrot gefärbt und treten deutlich hervor, nachdem die schwärzlichen Blutmassen, mit denen der Magen meist prall angefüllt ist, ausgespült sind.

Besonders auffallend ist die fast immer zu beobachtende symmetrische Anordnung der Geschwüre (Abb. 15), wobei in einem Abstand von 7 bis 10 mm links und rechts der kleinen Kurvatur die Geschwüre immer am stärksten ausgeprägt sind. Dazwischen liegt meist ein völlig geschwürsfreier Bezirk.

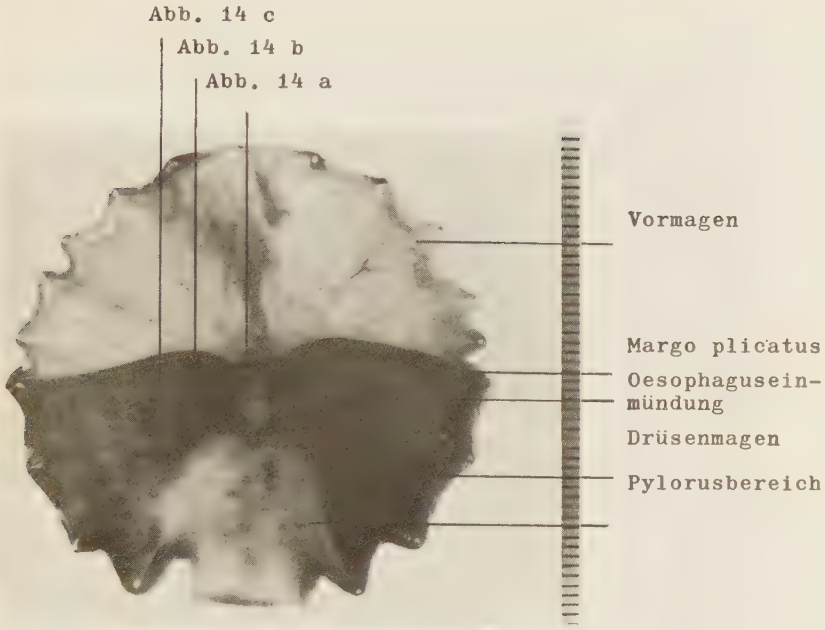


Abb. 13
Normaler, unveränderter Rattenmagen im Durchlicht*)

Man sieht hier deutlich die Grenzen zwischen dem hellen Vormagen- und Pylorusbereich und dem dickeren und daher dunkleren Drüsenmagen.
Maßstab im Original von Strich zu Strich 1 mm.

*) Die Aufnahme wurde mir freundlicherweise von Herrn cand. med. J. Braun überlassen.

Abb.14a

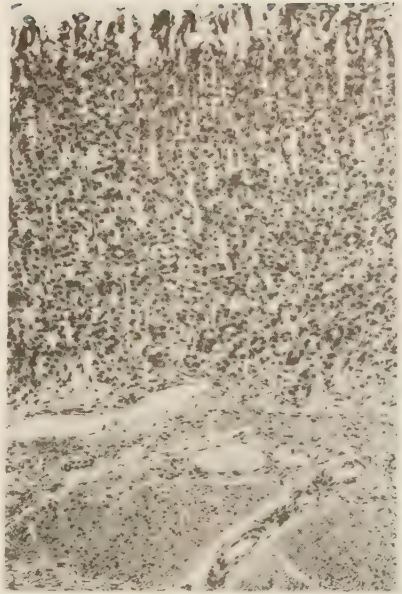


Abb.14b

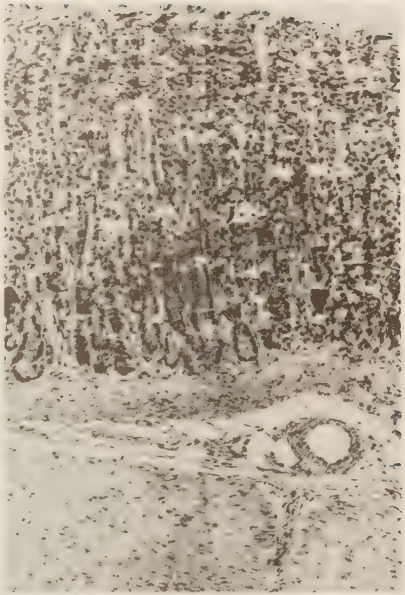


Abb.14c

Abb. 14a, b und c erläutern den normalen histologischen Aufbau des Drüsenmagens der Ratte. Sie stellen Bilder einunddesselben Querschnitts dar und sind in zunehmendem Abstand von der kleinen Kurvatur photographiert (vgl. Abb. 13).

Abb. 14a:
Übergangszone Vormagen - Drüsenmagen.
Unmittelbar auf den mit mehrschichtigem verhornendem Plattenepithel bedeckten Abschlußrand des Vormagens folgen kurze, weitlumige, schleimproduzierende Drüsenschläuche. Unter ihnen liegt eine etwa gleichdicke Schicht aus Belegzellen.

Abb. 14b:
Zone der Belegzellen.
Die Schleimhaut wird rasch breiter und besteht jetzt abgesehen von einer schmalen oberflächlichen Schleimzellenschicht, aus niedrigen, halbrunden, mit Kongorot braunrot gefärbten Belegzellen. Hauptzellen fehlen fast völlig.

Abb. 14c:
Vollausgebildete Fundusschleimhaut.
Ca. 7 bis 10 mm vom Margo plicatus entfernt gesellen sich zu den bereits vorhandenen Schleim- und Belegzellen dunkelblau gefärbte, verzweigte, aus Hauptzellen bestehende Drüsenschläuche, die ihren Sitz an der Basis der Schleimhaut haben.

Abb. 15
Drüsenmagengeschwüre nach 22 Std. Ruhigstellung im Gipsverband. Zahlreiche, teils kleinere, teils mehrere mm^2 große ovale oder runde Geschwüre, die bisweilen deutlich symmetrisch angeordnet sind. Sie liegen bevorzugt am Übergang der Belegzellenzone zur vollausgebildeten Fundusschleimhaut, d.h. in einem Abstand von ungefähr 7–10 mm beiderseits der Mittellinie (vgl. Abb. 14).

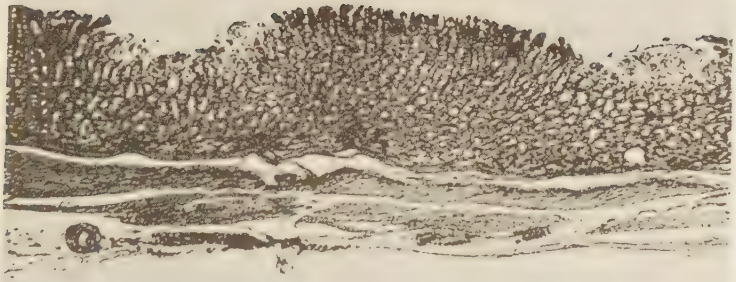


Abb.16

Abb.17

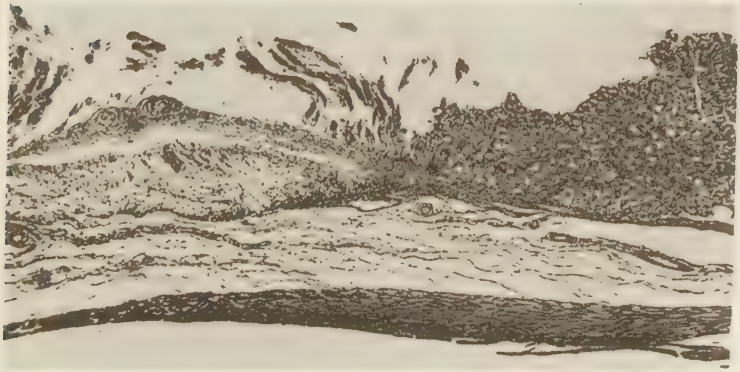


Abb.18

Abb. 16, 17 und 18 zeigen in vergleichender Folge die zunehmende Ausdehnung und Tiefe der Geschwüre nach 10, 22 und 48 Std. dauerndem Gipsverband.

Abb. 16
Drüsenmagengeschwüre nach 10 Std. Gipsmanschette. Flache Erosionen, die nur das oberste Drittel der Schleimhaut befallen. Keine entzündliche Reaktion.

Abb. 17
Drüsenmagengeschwüre nach 22 Std. Gipsmanschette. Die nekrotischen Drüsenschläuche sind deutlich vom gesunden Gewebe abgesetzt. Die Muscularis mucosae und ein schmaler Schleimhautstreifen über ihr sind noch erhalten. Das Bindegewebe dieses Schleimhautstreifens ist fibrinoid verquollen. Mucosa und Submucosa sind oedematös aufgelockert und zellig infiltriert.

Abb. 18
Drüsenmagengeschwüre nach 48 Std. Gipsmanschette. Das Geschwür ist weitgehend gereinigt. Die Fasern der Muscularis mucosae sind durch ein entzündliches Oedem auseinandergedrängt und z.T. nekrotisch zerfallen. Neben einer leukozytären Infiltration finden sich zahlreiche freie Erythrozyten.

Der Grund für dieses verschiedene Verhalten der Schleimhaut der geschwürsbildenden Noxe gegenüber, ist wohl in ihrem unterschiedlichen Bau zu suchen.

Im Bereich der kleinen Kurvatur ist die Schleimhaut aus einer dünnen Schicht kurzer, weitlumiger, schleimproduzierender Drüsenschläuche aufgebaut. Darunter liegt eine etwa gleich dicke Schicht aus Belegzellen (Abb. 14a). Weiter lateral wird die Schleimhaut rasch breiter und besteht jetzt, abgesehen von einer schmalen oberflächlichen Schleimzellenschicht, aus niedrigen, halbrunden, mit Kongorot braunrot gefärbten Belegzellen. Hauptzellen fehlen fast völlig (Abb. 14b).

Ungefähr 7 bis 10 mm von der kleinen Kurvatur entfernt, gesellen sich zu den bereits vorhandenen Schleim- und Belegzellen verzweigte, aus Hauptzellen bestehende, Drüsenschläuche, die ihren Sitz an der Basis der Schleimhaut haben (Abb. 14c). Erst in dieser voll ausgebildeten Fundusschleimhaut treten die Drüsenmagengeschwüre auf. Mit besonderer Vorliebe entstehen die Ulcerationen an den Übergangsstellen von der Belegzellenzone zum Fundusbereich, wodurch die ausgeprägte symmetrische Anordnung der Geschwüre zustande kommt.

3. Abhängigkeit der Geschwürsrate von der Jahreszeit:

Nachdem sich herausgestellt hatte, daß unter denselben Versuchsbedingungen die Zahl und Größe der Geschwüre zu verschiedenen Jahreszeiten stark variiert, stellten wir die Ergebnisse in Abhängigkeit von den Monaten, während denen die Versuche durchgeführt wurden, zusammen (Abb. 12). Hierbei

zeigte sich, daß insbesondere die Ausdehnung der Geschwüre während der Wintermonate deutlich verringert war. Demgegenüber änderte sich die Geschwürszahl nur unwesentlich. Als Ursache kommt wohl eine nervöse oder humorale Umstimmung in der Reaktionsfähigkeit der Tiere während des Winters in Frage. In wie weit sich hieraus Beziehungen zu dem im Herbst und Frühjahr gehäuften Auftreten des menschlichen Ulcus duodeni ergeben (K a t s c h und P i c k e r t , H e i l m e y e r), muß dahingestellt bleiben.

4. Abhängigkeit der Geschwürsrate von der Temperatur:

Während eines Versuchsablaufs hielten wir die Raumtemperatur nicht wie sonst konstant, so daß die Temperatur bei Nacht auf Werte bis +12°C absank. Dabei zeigte sich ein Rückgang sowohl der Geschwürszahl als auch der Geschwürsfläche auf sehr niedrige Werte (Tab. 8). Wir forderten deshalb nicht nur eine genaue Einhaltung der Temperatur während des Versuchs, sondern außerdem eine 3tägige Angewöhnung der Tiere an die konstanten Temperaturverhältnisse von 22°C.

5. Abhängigkeit der Geschwürsrate vom Gewicht der Tiere:

Bei der Untersuchung einer Serie mit ausgesucht schweren Tieren (Durchschnittsgewicht 377 g) stellten wir ebenfalls einen starken Rückgang der Geschwürszahl (um 71 %) und der Geschwürsfläche (um 60 %) fest (Tab. 8).

II. Arzneimittelversuche

1) Aludrox*):

Aludrox ist eine kolloidale Suspension von Aluminiumhydroxyd ($Al(OH)_3$). Aluminiumhydroxyd reagiert mit der Magensalzsäure unter Bildung von Aluminiumchlorid ($AlCl_3$) und Wasser. Da Aluminiumchlorid ein schwach sauer reagierendes Salz mit einem p_H-Wert von 3,8 ist, kann es nicht zu einer neutralen oder gar alkalischen Reaktion im Magen führen. Hierdurch entfällt die Gefahr der reaktiven Übersäuerung, wie sie von Alkaligaben her bekannt ist.

J. M ü l l e r und F u n k e führen den therapeutischen Effekt von Aludrox auf 4 Mechanismen zurück:

1. Aludrox bildet auf der Magenwand einen homogenen Gelfilm, der die Schleimhaut vor Säure- und Pepsineinwirkung schützt.
2. Aluminiumionen haben ebenso wie die Silberionen einen adstringierenden und entzündungshemmenden Effekt auf die Magenschleimhaut.
3. Aludrox adsorbiert als oberflächenaktives Gel die überschüssige Magensäure.
4. Durch die Erzielung eines konstanten p_H-Wertes von 3,8 (s. oben) gewährleistet Aludrox die physiologische Fermentverdauung.

J. M ü l l e r und F u n k e , die über ein Krankengut von 2000 Patienten referieren, berich-

*) C.F. Asche & Co. AG, Hamburg

ten über gute Erfolge und heben besonders die rasche Schmerzfreiheit ihrer Patienten hervor.

Nach T e p e haben die Aluminiumhydroxyde, was ihre physiologisch erwünschte Wirkung, nämlich einen Magen-pH-Wert von 3 bis 4, anbetrifft, einen überlegenen Effekt gegenüber anderen Antacida.

G o l d e c k und E i l e r s empfehlen häufige über den ganzen Tag verteilte Gaben und schlagen überdies eine Verdünnung des Präparats mit Wasser vor.

A l v a r e z und C a r l s o n geben bei Ulcusblutungen kolloidales Aluminiumhydroxyd in Form von Dauertropfinstillationen.

Eigene Versuche:

Wir setzten 2 Versuchsserien mit 15 bzw. 18 Tieren an. Das Aludrox wurde unverdünnt mit der Magensonde instilliert und zwar in einer Dosis von 4 ml/kg Körpergewicht. Diese Dosis wurde auf 2 Portionen aufgeteilt, die im Abstand von 4 Stunden verabreicht wurden.

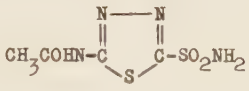
Ergebnisse s. Tab. 9.

Der erste Versuch ergab ein Absinken der Geschwürszahl um 22 % und einen Rückgang der Geschwürsfläche um 5 % gegenüber den Kontrollwerten.

Beim zweiten Versuch blieb die Geschwürszahl praktisch unverändert (Zunahme um 2 %), während die Geschwürsfläche um 18 % gegenüber der Norm absank.

Aludrox zeigte in unseren Versuchen also einen geringen hemmenden Effekt auf die Geschwürsbildung, eine statistische Sicherung der Ergebnisse gelang allerdings nicht (Tab. 10).

2) Azetazolamid (Diamox*)):



Azetazolamid hemmt spezifisch die Kohlensäureanhydrase und verlangsamt dadurch die Reaktion

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

In den Belegzellen der Magenschleimhaut werden die auf diese Weise entstandenen HCO_3^--Ionen gegen Cl^--Ionen aus dem Blutplasma ausgetauscht. Die Cl^--Ionen und H^+-Ionen werden dann mittels verschiedener Überträgermechanismen an der Lumenseite der Zellen in den Magen abgegeben (R e i n - S c h n e i d e r).

Da, wie eingangs erwähnt, Azetazolamid die Grundreaktion für diese Vorgänge bremst, wird die Magenalzsäureproduktion durch Diamox-Gaben an ihrer Wurzel unterbunden. Nach J a n o w i t z sind hierzu allerdings Dosen von etwa 100 mg/kg Körpergewicht erforderlich.

G a i l i t i s und S c h r e i b e r berichten über gute Erfolge bei der Behandlung von Ulcuskranken mit Diamox und zusätzlicher Diät. Sie referieren über ein Krankengut von 125 Pa-

*) CYNAMID GmbH, Lederle Arzneimittel, München

tienten, die 2 bis 6 Wochen lang täglich 1 g Diamox erhielten. Die hohen Dosen wurden gut vertragen. Nach der Entlassung aus der Klinik bekamen die Patienten für die Dauer von 5 bis 6 Monaten weiterhin täglich 250 bis 500 mg Diamox. Lediglich 2 der Patienten, die die lange Nachbehandlung aus eigener Initiative unterbrachen, erlitten Rezidive.

Eigener Versuch:

15 Tiere erhielten zu Beginn des Versuchs Diamox in einer Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert.

Ergebnisse s. Tab. 9.

Während die Geschwürszahl nur um 7 % gegenüber der Norm zurückging, sank die Geschwürsfläche um 72 % gegenüber dem Kontrollwert ab. Das Ergebnis ist statistisch gesichert (Tab. 10).

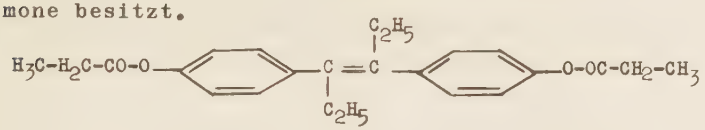
Unter Diamox entstehen also zwar zahlreiche aber nur etwa stecknadelspitzgroße oberflächliche Epitheldefekte. Keine dieser Erosionen zeigt eine Tendenz zur Vergrößerung. Man könnte daraus folgern, daß Salzsäure die einmal entstandenen Geschwüre vergrößert und vertieft bzw. die Pepsinogenaktivierung durch HCl-Mangel unterbleibt.

3) Cyren B*):

Cyren B ist ein synthetisches Oestrogen, das qualitativ alle bisher bekannten biologischen

*) Arzneimittel Bayer, Leverkusen

Wirkungen der natürlichen weiblichen Sexualhormone besitzt.



Als erster beschrieb K o r b s c h (2) im Jahre 1937 die gute Wirkung von Progynon-Injektionen bei 4 Fällen von Ulcus ventriculi. S c h u l z und P a r a d e konnten in der Folgezeit die Ergebnisse von K o r b s c h (2) bestätigen. Auch G ü l z o w bezeichnet die Follikelhormonbehandlung als eine Bereicherung der therapeutischen Möglichkeiten, er fordert jedoch die zusätzliche Behandlung mit Bettruhe und geeigneter Diät.

K o c h verwandte erstmalig das synthetische Cyren B zur Ulcusbehandlung. Er berichtet, daß unter seiner Behandlung nicht nur Magengeschwüre sondern auch große bisher therapieresistente Duodenalulcera rasch zur Abheilung kamen.

B r a m s c h e i d kommt jedoch nach kritischen Beobachtungen zu dem Ergebnis, daß das Follikelhormon den übrigen ambulanten Behandlungsmethoden nicht überlegen ist.

G r a e b e r (2) konnte nach Oestrogengaben bei zahlreichen gastroskopischen Untersuchungen regelmäßig eine deutliche Hyperämisierung der Schleimhaut feststellen. Die rasche schmerzlindernde Wirkung der Oestrogene, die auch von allen anderen Autoren hervorgehoben wird, führt G r a e b e r (2) auf die bessere Durchblutung der Schleimhaut zurück. Eine spasmolytische Wirkung und eine Verminderung der Magensekretion

durch Follikelhormon konnte G r a e b e r (2) nicht nachweisen, dagegen hält er einen epitheliotropen Effekt der Oestrogene auf die Magenschleimhaut für denkbar.

G r a e b e r (2) empfiehlt die Oestrogentherapie in Form einer Kurzkur oder in Verbindung mit der klassischen Ruhe- und Diätbehandlung; bei Magenblutungen sind Oestrogene infolge ihrer hyperämisierenden Wirkung allerdings kontraindiziert. T r u e l o v e berichtet 1960 über einen kritischen Behandlungsversuch mit Stilboestrol im Doppelblindverfahren an 80 Patienten. Sowohl im Kurzzeitverlauf als auch hinsichtlich der Spätergebnisse zeigte sich die kombinierte Behandlung mit Diät und Stilboestrol der einfachen Diät-Behandlung deutlich überlegen.

Eigener Versuch:

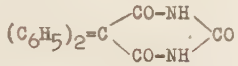
15 Tiere erhielten zu Versuchsbeginn 0,2 mg Cyren B pro kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert.

Ergebnisse s. Tab. 9.

Die Geschwürszahl sank um 20 % gegenüber dem Kontrollwert ab, während die Geschwürsfläche um 6 % gegenüber der Norm anstieg. Die Ergebnisse sind statistisch nicht zu sichern (Tab. 10) und erlauben keine eindeutige Aussage über die Wirkung von Cyren B in unserem Versuch.

4) Luminalnatrium*):

Luminalnatrium ist das wasserlösliche Natriumsalz der Phenyläthylbarbitursäure.



Luminal wurde 1912 von I m p e n s u.a. als Arzneimittel eingeführt; seither findet es als Hypnotikum und Antiepileptikum in breitem Umfang Verwendung.

Neben einer ausgesprochen sedativen Wirkung auf die motorischen Bezirke der Hirnrinde, hemmt Phenyläthylbarbitursäure auch die vegetativen Zentren des Hirnstamms und besitzt darüber hinaus spasmolytische Eigenschaften (H e l w i g).

Da Luminal einerseits zentral-vegetative Störungen günstig beeinflusst und da es andererseits peripher eine spasmolytische Wirkung auf die glatte Muskulatur ausübt, empfiehlt D e m l i n g (2) das Medikament zur unterstützenden Therapie der Ulcuskrankheit.

Eigener Versuch:

15 Tiere erhielten zu Beginn des Versuchs 12 mg Luminalnatrium pro kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert.

Ergebnisse s. Tab. 9.

*) Arzneimittel Bayer, Leverkusen und
E. Merck AG, Darmstadt

Während die Geschwürszahl nur um 8 % gegenüber der Norm absank, ging die Geschwürsfläche um 35 % gegenüber dem Vergleichswert zurück.

Luminalnatrium übte in unserem Versuch also einen hemmenden Einfluß auf die Geschwürsbildung aus. Die Ergebnisse ließen sich jedoch nicht statistisch absichern (Tab. 10).

5) Metanthelinbromid (Vagantin MTB 51*)):

Vergleiche Seite 22.

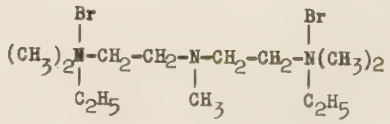
Eigener Versuch:

Zum Versuch gelangten 13 Tiere. Das Vagantin wurde in Wasser aufgeschwemmt und mit der Magensonde in einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht instilliert.

Ergebnisse s. Tab. 9.

Die Geschwürszahl ging um 25 %, die Geschwürsfläche um 8 % gegenüber den Kontrollwerten zurück. Eine statistische Sicherung der Ergebnisse gelang nicht (Tab. 10).

6) Pendiomid**):



Pendiomid zählt zu den ganglienblockierenden Substanzen, also zu den Stoffen, die an den

*) Dr. Christian Brunnengräber Chemische Fabrik
**) & Co.mbH, Lübeck
Ciba AG, Wehr/Baden

Synapsen der vegetativen Ganglien angreifen. Die Ganglienblocker hemmen sowohl an den sympathischen als auch an den parasympathischen Ganglien die Erregungsübertragung, die durch Acetylcholin vermittelt wird.

Die Ausschaltung der sympathischen Ganglien bewirkt eine Gefäßdilatation in der Peripherie und führt dadurch zu einer Herabsetzung des Blutdrucks.

Die Blockade der parasympathischen Ganglien führt nach D e m l i n g und H e n n i n g u.a. Autoren zu einer Reduktion der Magensaftmenge und zu einer Verminderung der Acidität des Magensekrets. Eine Verringerung der Darmperistaltik durch Pendiomid konnten F. K a i s e r , R e i c h und S a r r e in Röntgenuntersuchungen nicht beobachten. Den langanhaltenden schmerzstillenden Effekt, den Pendiomid bei Ulcus- und Gastritiskranken bewirkt, führen diese Autoren auf die Blockierung sensibler afferenter Vagusfasern zurück. B e i n und M e i e r konnten nach Pendiomidgaben im Tierversuch tatsächlich einen Ausfall der Aktionsströme afferenter Vagusfasern nachweisen.

N o r p o t h berichtet ebenfalls über die starke analgetische Wirkung von Pendiomid bei Ulcusschmerzen, eine Verminderung der Magensalzsäure durch das Präparat konnte er jedoch nicht feststellen.

Da die Ganglienblocker beim aufrecht stehenden Menschen leicht zum orthostatischen Kollaps

führen, können sie nur bei Bettruhe und unter klinischer Aufsicht angewandt werden. (D e m - l i n g (2)).

Eigener Versuch:

9 Tiere erhielten zu Beginn des Versuchs Pendiomid intraperitoneal injiziert und zwar in einer Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht.

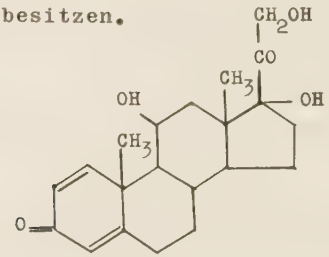
Ergebnisse s. Tab. 9.

Die Geschwürszahl sank um 16 %, die Geschwürsfläche um 29 % gegenüber den Vergleichswerten ab.

Pendiomid scheint also in unserem Versuch einen hemmenden Effekt auf die Geschwürsbildung zu haben. Eine statistische Sicherung der Ergebnisse war jedoch, möglicherweise infolge der zu kleinen Versuchsreihe, nicht zu erzielen (Tab. 10).

7) Prednisolon (Solu-Decortin-H*)):

Prednisolon ist ein Cortisonderivat, das eine 4- bis 5mal stärkere Stoffwechselwirkung als Cortison entfaltet, ohne jedoch dessen nachteilige Wirkung auf den Wasser- und Mineralhaushalt zu besitzen.



*) E. Merck AG, Darmstadt

Die Nebennierenrindenhormone geben vielleicht das beste Beispiel dafür ab, mit wieviel Skepsis die anfänglichen Erfolge mit einem neuen Ulcusheilmittel zu beurteilen sind.

1942 berichteten K ö h l e r und F l e c k e n s t e i n als erste über die günstige Wirkung von Nebennierenrindenhormonen bei der Behandlung von 11 Ulcuskranken mit therapeutisch bis dahin unbeeinflussbaren Geschwüren. Unter einer täglichen Dosis von 15 bis 30 mg Percorten Ciba wurde eine rasche Beschwerdefreiheit und Gewichtszunahme erzielt. 3 Wochen nach Behandlungsbeginn waren die Geschwüre nach Angaben der Autoren nicht mehr nachzuweisen. In den folgenden Jahren erschienen zahlreiche weitere günstige Beurteilungen über die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf die Ulcuskrankheit. B r o i c h e r (2) kommt 1952 allerdings auf Grund seiner Untersuchungen an 25 Patienten zu der Feststellung, daß die Nebennierenrindenhormone keinen wesentlichen Einfluß auf die Ulcuskrankheit erkennen lassen. Heute dagegen stehen geschwürige Veränderungen des Magen-Darm-Kanals an erster Stelle unter den Kontraindikationen für die Anwendung der Cortisonderivate (H. K a i s e r).

Der Grund hierfür liegt einerseits darin, daß die Cortisonderivate die mesenchymalen Gewebsreaktionen unterdrücken (S h w a r t z m a n n) und dadurch die Heilung eines einmal entstandenen Defektes stark verzögern. Andererseits sollen die Nebennierenrindenhormone die Säure- und

Pepsinproduktion des Magens anregen. Die Beobachtungen hierüber sind allerdings sehr umstritten (vgl. bei L i n d e r).

Zahlreiche Autoren, darunter E d g c o m b , L i n d n e r , B e n t o n und B r a m l i t t berichten über Magenblutungen und Ulcuskomplikationen während der Prednisontherapie. Um derartigen Zwischenfällen vorzubeugen, verabreichen S i e g e n t h a l e r und Z u b e r gleichzeitig mit dem Prednisonpräparat ein Antacidum. F i n k und G r a y beobachteten jedoch trotz dieser vorbeugenden Maßnahme in mehreren Fällen Geschwürsperforationen.

B o n f i l s und Mitarbeiter konnten im Tierversuch mit Cortisongaben von täglich 10 mg nach 18 bis 23 Tagen bei 7 von 13 Ratten Drüsenmagengeschwüre erzeugen. Das Cortison wurde dabei subcutan injiziert, orale Gaben erwiesen sich als unwirksam. Prednison, das auch per os gegeben werden kann, wirkte quantitativ stärker und schneller.

Nach R o b e r t und N e z a m i s fördert Cortisol ebenfalls die Entwicklung von Geschwüren im Corpus- und Pylorusteil des Rattenmagens.

In eigenen Versuchen konnten wir die Abheilung von Geschwüren im Rattenvormagen mit Prednisolongaben signifikant verzögern (s. Seite 18).

Eigener Versuch:

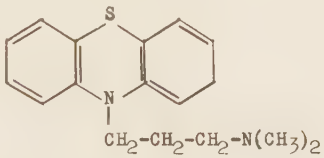
14 Tiere erhielten Solu-Decortin-H in der Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert.

Ergebnisse s. Tab. 9.

Die Geschwürszahl blieb gegenüber dem Kontrollwert praktisch unverändert (Zunahme um 1 %), während die Geschwürsfläche um 20 % gegenüber der Norm anstieg. Das Ergebnis läßt sich jedoch trotz der relativ hohen Decortindosen statistisch nicht absichern (Tab. 10).

8) Promazin (Protactyl*)):

Promazin ist ein Phenothiazinpräparat mit nebenstehender Formel:



Nach den pharmakologischen Untersuchungen von W i r t h wirkt Promazin zentral sedierend bei nur geringer Beeinträchtigung der Kreislaufregulation. Darüber hinaus wirkt Promazin in mittlerem Grade adrenolytisch, parasympathicolytisch, antiemetisch und als Antihistaminicum. Von klinischer Seite wird die analgetische Wirkung des Präparats und seine potenzierende Eigenschaft auf Narkotika und Analgetika hervorgehoben (U l b r i c h , S c h y m a).

Infolge seiner sedierenden Wirkung wird Promazin in großem Umfang zur Behandlung psychischer Erkrankungen benutzt (W a w r i n o w s k i , R ü m m e l e , D i c k h a u t und P y r k o s c h). In der Chirurgie kommt Promazin zur prä- und postoperativen Medikation zur

*) C.F. Asche & Co. AG, Hamburg

Anwendung (A h n e f e l d , S c h y m a). Alle Autoren heben die gute lokale und allgemeine Verträglichkeit des Präparats hervor. D i c k h a u t und P y r k o s c h sahen auch nach monatelanger hochdosierter Promazintherapie keine schädlichen Einflüsse auf die Leberfunktion.

D e m l i n g (1) verwendet Sedativa auch zur Therapie des Magengeschwürs, um die von Großhirnrinde und Hirnstamm ausgehende Stimulation der Magenschleimhaut zu dämpfen.

Infolge seiner sedierenden, parasympathicolytischen und analgetischen Eigenschaften erscheint Promazin zur Therapie der Ulcuskrankheit besonders prädestiniert.

H. W a g n e r berichtet über 10 Ulcuspatienten, die er mit Promazin von heftigen Schmerzattacken befreien konnte.

Auch U l b r i c h , B l e i c h i n g und B o p p (1) verwenden Promazin zur Schmerzbekämpfung und Sedierung ihrer Ulcuskranken.

Eigene Versuche:

Wir stellten 2 Versuchsreihen mit 15 bzw. 20 Tieren an. Das Protactyl wurde zu Versuchsbeginn in einer Dosis von 8 mg/kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert.

Ergebnisse s. Tab. 9.

Der erste Versuch ergab ein Absinken der Geschwürszahl um 57 % und einen Rückgang der Geschwürsfläche um 56 % gegenüber den Vergleichs-

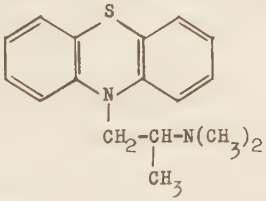
werten. Das Absinken der Geschwürszahl ist statistisch gesichert (Tab. 10).

Der zweite Versuch ergab eine Verminderung der Geschwürszahl um 67 % und der Geschwürsfläche um 85 % gegenüber der Norm. Beide Ergebnisse sind mit 99,73 % statistisch gesichert (Tab. 10).

In beiden Versuchen zeigte Protactyl also eine ausgeprägte hemmende Wirkung auf die Geschwürsentwicklung.

9) Promethazin (Atosil*)):

Promethazin wurde 1946 von V i a u d , H a l p e r n und D u c r o t synthetisiert. Es gehört ebenfalls zur Gruppe der Phenothiazine und unterscheidet sich vom Promazin lediglich im Bau der Seitenkette, es besitzt deshalb auch einen ähnlichen Wirkungsbereich wie das Promazin.



Im Vordergrund steht eine antiallergische Wirkung, daneben besitzt Atosil anästhetische, kapillarabdichtende, antiemetische, sedativ-hypnotische und chemo-therapeutische Eigenschaften. Es greift peripher und zentral an, wobei es sowohl sympathicolytisch als auch parasympathicolytisch wirkt (H e l w i g , M a r q u a r d t und S c h u m a c h e r).

*) Arzneimittel Bayer, Leverkusen

Bleiching und Bopp (2) verwenden Atosil unterstützend zur Ulcustherapie; besonders bei frischen Magenblutungen hat sich nach Angaben der Autoren Promethazin gut bewährt. Jörgensen, Flach und Voss empfehlen Atosil infolge seiner dämpfenden und schmerzstillenden Wirkung zur Behandlung der Ulcuskrankheit. Broglie und Jörgensen beobachteten unter der Phenothiazin-Medikation eine Hemmung der Magensaftsekretion und der Säurebildung.

Eigener Versuch:

14 Tiere erhielten zu Beginn des Versuchs 8 mg Atosil pro kg Körpergewicht intraperitoneal injiziert.

Ergebnis s. Tab. 9.

Die Geschwürszahl blieb gegenüber dem Kontrollwert praktisch unverändert (Abnahme um 1 %), während die Geschwürsfläche um 22 % gegenüber der Norm absank.

Atosil zeigte in unserem Versuch also einen geringen hemmenden Effekt auf die Geschwürsbildung, eine statistische Sicherung der Ergebnisse gelang jedoch nicht (Tab. 10).

10) Reserpin (Serpasil*)):

Vergleiche Seite 25.

*) Ciba AG, Wehr/Baden

Eigener Versuch:

11 Tiere erhielten zu Beginn des Versuchs 0,03 mg Serpasil pro kg Körpergewicht intramusculär injiziert.

Ergebnisse s. Tab. 9.

Die Geschwürszahl stieg um 13 %, die Geschwürsfläche um 38 % gegenüber den Vergleichswerten an. Eine statistische Sicherung der Ergebnisse gelang nicht.

Übereinstimmend mit unseren Untersuchungen an Vormagengeschwüren scheint Reserpin auch in diesem Versuch die Geschwürszahl und Geschwürsfläche zu erhöhen.

III. Homöopathische Arzneimittel

1) Strychnos Nux vomica:
Familie: Loganiaceae

Vergleiche Seite 32

Eigene Versuche:

Nux vomica wurde mit der Magensonde in einer Dosis von 2 ml/kg Ratte verabreicht. Es wurden folgende Versuche angestellt:

1. Nux vomica D_3 (1:1000) bei 14 Tieren.
2. Nux vomica D_6 (1:1000 000) bei 14 Tieren.

Ergebnisse s. Tab. 9.

Zu 1.: Die Geschwürszahl ging um 41 %, die Geschwürsfläche um 48 % gegenüber den Vergleichswerten zurück. Der letztere Wert ist statistisch gesichert (Tab. 10).

Zu 2.: Nux vomica D_6 ergab eine Verminderung der Geschwürszahl um 20 % und einen Rückgang der Geschwürsfläche um 18 % gegenüber der Norm. Die statistische Sicherung der Ergebnisse gelang nicht.

Nux vomica zeigte in diesen Versuchen also einen hemmenden Einfluß auf die Geschwürsbildung im Drüsenmagen der Ratte.

2) Passiflora incarnata (Fleischfarbene Passionsblume):
Familie: Passifloraceae

Zu Heilzwecken werden im allgemeinen die oberirdischen Teile der Pflanze in frischem Zustand benutzt, wobei die Urtinktur nach § 3 des HAB mit 90%igem Äthanol bereitet wird.

Wir verwendeten zu unserem Versuch die im Robert Bosch-Krankenhaus übliche Tinktur aus getrocknetem Kraut, das mit 60%igem Äthanol extrahiert wurde.

Die Passionsblume ist im südlichen Nordamerika und auf den Bermuda-Inseln beheimatet. Nach P e c k o l t wurde die Pflanze zum erstenmal im Jahre 1609 nach Europa eingeführt; sie wird hier in Gewächshäusern kultiviert.

Arzneimittelprüfungen wurden mit Passiflora incarnata bis jetzt noch nicht angestellt. Nach

S c h i n d l e r ist die physiologisch wirksame Substanz der Passiflora incarnata noch nicht genau bekannt. In der Literatur wird als Wirkstoff der Pflanze häufig das Passiflorin angegeben, jedoch ist nirgends dessen nähere Charakterisierung beschrieben. F e l l o w s und S m i t h fanden 1938 eine wasserlösliche blutdrucksenkende Substanz, die offenbar nicht zur Gruppe der Alkaloide gehört. Pharmakologische Versuche von N e u g e b a u e r und I r r g a n g erwiesen einwandfrei die Anwesenheit eines sedativ wirkenden Körpers.

S c h i n d l e r und W e b e r bezeichnen Passiflora als ein Sedativum ersten Ranges, das eine "schmerzlindernde und schlaffördernde Wirkung am Patienten ausübt und bei Erregung, Unruhe, Reizbarkeit und allgemeiner Nervosität" indiziert ist.

M e z g e r und S t a u f f e r verwenden das Medikament gegen nervöse Schlaflosigkeit und gegen Krämpfe der verschiedensten Genese. Darüber hinaus wird Passiflora zur Entwöhnung Morphinsüchtiger empfohlen. Über die Anwendung der Droge in der Therapie der Magenkrankheiten sind keine Angaben zu finden.

Eigener Versuch:

Zum Versuch gelangten 16 Tiere. Passiflora ø (Urtinktur) wurde in einer Dosis von 0,08 ml/kg Körpergewicht mit der Magensonde instilliert.

Ergebnisse s. Tab. 9.

Die Geschwürszahl stieg um 15 % gegenüber der Norm an, während die Geschwürsfläche um 23 % gegenüber dem Vergleichswert absank. Die Ergebnisse sind statistisch nicht zu sichern (Tab. 10) und erlauben keine eindeutige Aussage über die Wirkung des Arzneimittels in unserem Versuch.

D I S K U S S I O N

Wir haben in der vorliegenden Arbeit mit verschiedenen Methoden versucht, bei Ratten Magengeschwüre zu erzeugen. Der Idealfall wäre dabei, wenn die erzeugten Geschwüre in ihrer Ätiologie und Pathogenese der menschlichen Ulcuskrankheit weitgehend entsprechen würden.

Wir hätten damit im Tierversuch ein geeignetes Testobjekt mit dessen Hilfe wir feststellen könnten, welche Medikamente das Auftreten eines Ulcus ventriculi verhindern. Darüber hinaus wäre die Möglichkeit gegeben, Arzneimittel daraufhin zu prüfen, ob nach ihrer Verabreichung ein vorhandenes Magengeschwür schneller, gleich rasch oder langsamer abheilt, als bei unbehandelten Kontrolltieren.

Leider wird im Tierversuch der erstrebte Idealfall nie zu verwirklichen sein. Wir schaffen uns bei derartigen Untersuchungen einen Modellfall mit übersehbaren Bedingungen, der uns in die Lage versetzt, bestimmte Fragestellungen zu beantworten. Nicht nachahmen können wir aber im Tierversuch "die Konstellation aller äusseren und inneren Bedingungen zugleich" (L e t t e r e r), die beim Menschen zur Ulcuskrankheit führt. Dazu kommt, daß bei der menschlichen, oft rezidivierenden Magengeschwürskrankheit die Konstellation der äußeren und inneren Bedingungen, wie einleitend erwähnt, vielfach noch unklar und umstritten ist.

Sind wir uns dieser Tatsachen bewußt, so werden wir trotz der sehr wertvollen Hinweise, die uns andererseits der Tierversuch gibt, nie in die Versuchung kommen, tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse kritiklos

in die menschliche Pathologie und Therapie zu übernehmen.

Im Teil A der Arbeit erzeugten wir zunächst in dem mit mehrschichtigem, verhornendem Plattenepithel ausgekleideten Vormagen der Ratte Geschwüre. Dazu erhielten die Tiere 8 Tage lang ausschließlich ad libitum eine 20%ige Glukoselösung zu trinken. Bei dieser Versuchsanordnung bekommen alle Tiere mehr oder weniger große Vormagengeschwüre und wir können so relativ einfach prüfen, durch welche Medikamente die Entstehung der Geschwüre verhindert, ihre Zahl und Fläche vermindert oder auch umgekehrt vermehrt werden kann (vgl. Diskussion Teil A, Seite 35).

Im Teil B der Arbeit versuchten wir zunächst nach der Methode von L e v r a t und L a m b e r t im Drüsenmagen der Ratte Magengeschwüre zu erzeugen. Die Geschwüre im Drüsenmagen der Ratte schienen uns dabei der menschlichen Pathologie näher zu stehen, als die im Teil A beschriebenen Vormagengeschwüre. Bei der Nachprüfung der von L e v r a t und L a m b e r t angegebenen Methode konnten wir nur sehr unregelmäßig die Entstehung von Geschwüren beobachten; sie traten meist bei Tieren auf, die kurz vor dem Verenden waren, so daß diese Methode für unsere Fragestellung ungeeignet erschien.

Hingegen kann man mit der von uns verwandten und etwas modifizierten Methode nach R o s s i , B o n f i l s u.a. sehr regelmäßig Drüsenmagengeschwüre erzeugen. Es findet sich eine strenge Relation zwischen Versuchsdauer und Größe, Zahl und Tiefe der Geschwüre (vgl. Abb. 11 und 12). Darüber hinaus hat die Methode vor den anderen Möglichkeiten der Geschwürserzeugung den Vorteil,

daß die Geschwürsbildung relativ rasch erfolgt.

Dabei ist die Entstehung der Drüsenmagengeschwüre wohl auf eine gewisse "Stress-Situation", der die Tiere ausgesetzt wurden, zurückzuführen. Die Tiere werden durch die absolute Ruhigstellung in ihrem natürlichen Bewegungsdrang plötzlich gehemmt und wehren sich erfolglos gegen diesen Zustand. Wir glauben, daß wir eine Art Stress-Wirkung und die damit verbundene ACTH-Ausschüttung mit Hilfe des Thorn-Tests wahrscheinlich machen konnten. Bei 11 Tieren zählten wir zu Versuchsbeginn und nach Versuchsende die absolute Eosinophilenzahl nach der Methode von Randolph. Dabei ergab sich ein Abfall der Eosinophilen um 85 %.

Bereits S e l y e beobachtete bei seinen Versuchen über das Adaptationssyndrom akute Ulcerationen im Magen-Darm-Kanal. Über den Entstehungsmechanismus dieser Geschwüre macht S e l y e keine Angaben, jedoch entstehen die Geschwüre nach seiner Ansicht unabhängig von der Hormonausschüttung der Nebennierenrinde.

G r a y dagegen nimmt an, daß es unter Einwirkung einer bestimmten Belastung zu einer vermehrten Glukokortikoidabgabe der Nebennierenrinde kommt. Diese wiederum fördert die Bildung eines aktivierten Magensaftes, was zur Folge hat, daß vermehrt Magengeschwüre auftreten.

Bezeichnenderweise reagierten lebhafte und sehr schreckhafte Tiere mit einer besonders hohen Geschwürsrate, d.h. mit einer starken Vermehrung von Zahl, Fläche und Tiefe. Umgekehrt zeigten schwere und träge Ratten nur eine geringe Neigung zu Geschwürsbildung. Für die grosse Rolle, die in unserem Fall die Zwangssituation bei der Geschwürsentstehung spielt, spricht vor allem die Tatsache, daß nach der Verabreichung eines Sedativums

(Promazin = Protactyl) sowohl die Geschwürszahl als auch die Geschwürsfläche signifikant zurückgeht.

In wie weit durch die Eingipsung der Tiere eine Änderung der Kreislaufverhältnisse vor allem in der peripheren Strombahn bewirkt wird, läßt sich schwer entscheiden und es muß dahingestellt bleiben, ob eine derartige Änderung eine Rolle bei der Geschwürsbildung spielt. Bei der Sektion der Tiere fiel uns im Vergleich zu den Kontrolltieren keine besondere Hyperämie der Bauchorgane auf. Auch fand sich histologisch ausser den beschriebenen örtlichen Veränderungen am Geschwür selbst keine besondere Weitstellung der peripheren Strombahn.

Die auffallende symmetrische Anordnung der Drüsenmagengeschwüre konnten wir auf Besonderheiten im Bau der Schleimhaut des Rattenmagens zurückführen (vgl. Seite 53 und Abb. 14).

Die Defekte der Magenwand beginnen bei dieser Versuchsanordnung grundsätzlich in Form oberflächlicher Erosionen, die bei genügend langer Versuchsdauer in echte, also die Muscularis mucosae durchbrechende Geschwüre übergehen. Da zwischen den beiden Defektbildungen somit nur ein gradueller Unterschied besteht, sprachen wir durchweg kurz von Geschwüren. Auch O v e r z i e r weist darauf hin, daß bei der im Vergleich zur menschlichen Schleimhaut relativ sehr viel höheren Mucosa des Rattenmagens eine Unterscheidung zwischen Geschwür und Erosion nicht gerechtfertigt ist.

Auf die Einflüsse von Gewicht, Jahreszeit und Temperatur, denen die Methode unterliegt, wurde auf

Seite 53 und 54 näher eingegangen. Ein Absinken der Raumtemperatur von normalerweise 22°C auf +12°C bedingt eine starke Abnahme der Geschwürsrate. Tiere, deren Gewicht wesentlich über dem Durchschnitt liegt (normalerweise ungefähr 200 g) haben im allgemeinen nur wenig Geschwüre. Ferner ist die Neigung zur Geschwürsbildung in den Wintermonaten stark herabgesetzt.

Die Auswertung der Versuchsergebnisse hatte mit denselben Schwierigkeiten zu kämpfen, wie sie in der Diskussion des Teils A dieser Arbeit erläutert sind. Die individuellen Schwankungen hinsichtlich der Geschwüre bei den verschiedenen Tieren waren bei den Drüsenmagengeschwüren noch größer, so daß nur eine geringe Anzahl der Ergebnisse einer statistischen Sicherung zugänglich war.

Morphologische Besonderheiten zeigten die Geschwüre unter der Arzneimitteleinwirkung nicht. Die Geschwüre unterschieden sich lediglich in Zahl, Größe und Tiefe von den Ulcerationen der Kontrolltiere.

Außer durch zentral-wirkende Sedativa läßt sich die Entstehung der Drüsenmagengeschwüre auch durch Medikamente mit peripherem Angriffspunkt, wie z.B. mit Azetazolamid (Diamox) beeinflussen. Azetazolamid hemmt spezifisch die Kohlensäureanhydrase und unterdrückt dadurch die Bildung der Salzsäure im Magen. Es treten zwar in diesem Versuch Drüsenmagengeschwüre auf, sie sind aber nur sehr klein und oberflächlich. Wie B r a u n feststellte, wird durch Azetazolamid die Uropepsinogen-Ausscheidung gegenüber den Kontrolltieren erhöht. Wenn es trotz der Mehrproduktion von Pepsinogen im Magen nicht zu einer Vermehrung und

Vergrößerung der Geschwüre kommt, so darf man daraus wohl den Schluss ziehen, daß nur durch Salzsäure aktiviertes Pepsinogen die Ulcera vergrößert und vertieft.

Eine weitere statistisch gesicherte Abnahme der Geschwürsfläche fanden wir auch bei Nux vomica D3. B r a u n hat nachgewiesen, daß nach der Verabreichung von Nux vomica eine signifikante Verminderung der Pepsinogen-Ausscheidung im Urin eintritt. Wir möchten annehmen, daß damit gleichzeitig eine Verminderung der Pepsinogen-Produktion im Magen parallel geht. Dieser Annahme scheinen die Untersuchungen von K o r b s c h (1) zu widersprechen, allerdings ist in diesen Untersuchungen nur die quantitative und nicht die qualitative Mehrsekretion des Magensaftes untersucht worden. Nach den Anschauungen von R i t t e r beruht die Wirkung von Nux vomica hauptsächlich auf der Normalisierung psychosomatischer Regulationsvorgänge im vegetativen Nervensystem.

Einen statistisch zwar nicht gesicherten aber deutlichen Rückgang der Geschwürsrate beobachteten wir weiterhin bei den Sedativa Luminalnatrium und Promethazin (Atosil), bei den Ganglienblockern Pendiomid und Metanthelinbromid (Vagantin), bei dem Antazidum Aludrox und bei Nux vomica D6.

Nach der Verabreichung von Prednisolon und Reserpin stellten wir eine verstärkte Geschwürsbildung fest; die Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch gesichert.

Abschließend sei hier nocheinmal darauf hingewiesen, daß die Medikamente gleichzeitig, also zusammen mit

der geschwürsbildenden Noxe verabreicht wurden. Über die getesteten Arzneimittel läßt sich also lediglich aussagen, ob sie die Geschwürsbildung hemmen, unbeeinflußt lassen oder verstärken. Die weitere sehr wichtige Frage der Abheilung der mit der beschriebenen Methode erzeugten Geschwüre, sei es spontan oder unter dem Einfluß der getesteten Medikamente, konnte in dieser Versuchsreihe nicht beantwortet werden. Dagegen stellen unsere Untersuchungen die Ausgangsbasis für derartige Experimente dar.

ZUSAMMENFASSUNG

TEIL A

Erzeugung von Vormagengeschwüren bei der Ratte durch Glukosefütterung und ihre medikamentöse Beeinflussung.

Füttert man Ratten ausschließlich mit 20%iger Glukoselösung, so treten bei den Tieren regelmäßig schon nach wenigen Tagen Vormagengeschwüre auf. Am zweckmäßigsten ist eine Versuchsdauer von 8 Tagen. Die Mägen der Tiere werden anatomisch auf Geschwürszahl und Geschwürsfläche untersucht. Entstehungs- und Abheilungszeit der Geschwüre werden beobachtet, die Morphologie der Ulcerationen wird beschrieben, ihre möglichen Entstehungsursachen werden diskutiert.

Zusammen mit der Glukosekost werden 10 verschiedene, in der menschlichen Ulcustherapie gebräuchlichen Arzneimittel verabreicht und ihr Einfluß auf die Geschwürsentstehung untersucht.

Eine Hemmung der Geschwürsbildung scheint nur Metanthelinbromid (Vagantin) zu erzielen, jedoch ließ sich das Ergebnis statistisch nicht absichern. Dagegen ergaben folgende Medikamente eine statistisch gesicherte Zunahme der Geschwürszahl bzw. der Geschwürsfläche:
Belladonna-Neutralon, Enzynorm, Reserpin, Robufakton, Vitamin A, Argentum nitricum D_5 und Nux vomica ø.

T E I L B

Erzeugung von Drüsenmagengeschwüren bei der Ratte durch Immobilisation der Tiere in einer Gipsmanschette. Beeinflussung der Geschwüre durch verschiedene Medikamente.

In einer kurzen Äthernarkose werden weiße Ratten im Gipsverband völlig ruhig gestellt. Bereits nach wenigen Stunden treten Geschwüre im Drüsenmagen der Tiere auf. Im allgemeinen wird eine Versuchsdauer von 22 Stunden gewählt. Die Auswertung der Geschwüre erfolgt, wie in Teil A der Arbeit, nach Zahl und Größe. Mit zunehmender Versuchsdauer wurde ein gleichmäßiges Anwachsen der Geschwürszahl, -fläche und -tiefe festgestellt. In weiteren Versuchen wurde der Einfluß von Temperatur, Jahreszeit und Tiergewicht beobachtet.

Ein Absinken der Raumtemperatur von normalerweise 22°C auf +12°C bedingt eine starke Abnahme der Geschwürsrate. Tiere, deren Gewicht wesentlich über dem Durchschnitt liegt (normalerweise ungefähr 200 g) haben im allgemeinen nur wenig Geschwüre. Ferner ist die Neigung zur Geschwürsbildung in den Wintermonaten stark herabgesetzt.

Die feingeweblichen Veränderungen der Geschwüre wurden eingehend untersucht und beschrieben.

Während die Tiere im Gipsverband ruhig gestellt waren, erhielten sie in zahlreichen Versuchsserien 12 verschiedene Medikamente, um deren Wirkung auf die Geschwürsbildung zu beobachten.

Eine statistisch gesicherte Hemmung der Geschwürsentstehung erfolgte durch
Azetazolamid (Diamox), Promazin (Protactyl) und
Nux vomica D_3.

Aludrox, Luminalnatrium, Metanthelinbromid (Vagantin), Pendiomid, Promethazin (Atosil) und Nux vomica D_6 bewirkten ebenfalls einen deutlichen, allerdings statistisch nicht gesicherten Rückgang der Geschwürsraten.

Eine Zunahme der Geschwürsbildung wurde nach Prednisolon- und Reserpin-Gaben beobachtet, die Ergebnisse sind jedoch statistisch nicht zu sichern.

Literatur-Verzeichnis

Ahnefeld, F.W.:
Anaesthesist 9, 230 (1960)

Allen, T.F.:
The Encyclopedia of Pure Materia Medica,
Boericke u. Tafel, New York (1874–80)

Alvarez, W.C. und Carlson, L.A.:
Proc.Staf.Meet. Mayo Clin. 1936, 11, 391,
zitiert nach Müller und Funke

Baumüller, P.:
Mchn.med.Wschr. 95, 1352 (1953)

Becker, K.Ph.:
Dtsch.Arch.klin.Med. 177, 115 (1935)

Bein, H.J. und Meier, R.:
Schw.med.Wschr. 81, 446 (1951)

Benton, B.F. und Bramlitt, E.:
Amer.Surg. 25, 482 (1959)

Bergmann von, G.:
Med.Wschr. 4 (1913),
zitiert nach Büchner

Bertel, R. und Pandelitschka, E.:
Wiener med.Wschr. 108, 242 (1958)

Beyrer, K. und Leibetseder, F.:
Therap.Umschau XI, 6. Heft (1954)

Bleiching, E.P. und Bopp, K.Ph.:
(1) Medizinische 41, 1631 (1958)
(2) Med.Klin. 50, 746 (1955)

Bonfils, S., Harduin, J.P.,
Rossi, G., Richir, Cl. und
Lambling, A.:
Arch.mal.app.digest. 46, 385 (1957)

Bramscheid, F.:
Dtsch.med.Wschr. 67, 1048 (1942)

B r a u n , J.:
Inauguraldissertation, Tübingen 1962

B r o g l i e , M. und J ö r g e n s e n , G.:
Dtsch.med.Wschr. 79, 1564 (1954)

B r o i c h e r , H.:
(1) Klin.Wschr. 31, 890 (1953)
(2) Mchn.med.Wschr. 94, 837 (1952)

B ü c h n e r , F.:
Spezielle Pathologie,
Verlag Urban & Schwarzenberg, Mchn u. Bln (1955)

B ü c h n e r , F., S i e b e r t , P. und
M o l l o y , P.J.:
Beitr.patholog.Anat. 81, 391 (1928)

C h e n e y , G.:
Stanford Med.Bull. (1948),
zitiert nach Wurzel

C l a r k , M.L. und S c h n e i d e r , E.M.:
Clin.Research.Proc. 3, 206 (1955)

D a h l , J.D., B l a i s d e l l , R.K. und
B e u t l e r , E.:
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 101, 622 (1959)

D a m m , G. und T r a u t n e r , H.:
Dtsch.med.Wschr. 79, 39 (1954)

D a x e l m ü l l e r , L.:
Mchn.med.Wschr. 96, 1316 (1954)

D e m l i n g , L.:
(1) Internist, 1, 175 (1960)
(2) Moderne Therapie der Verdauungskrankheiten,
Verlag Urban & Schwarzenberg, Mchn u. Bln
(1960)

D e m l i n g , L. und H e n n i n g , N.:
Ther.Gegenw. 92, Heft 4 (1953)

D i c k h a u t , H.H. und P y r k o s c h , W.:
Nervenarzt 29, 367 (1958)

D i e t r i c h , A.:
Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie, II. Band, 5. Auflage (1940), Verlag von S. Hirzel, Leipzig

D i m m e l , H.:
Wiener klin.Wschr. 39, 1216 (1926)

E d g c o m b , J.H.:
Schw.Zschr.allg.Path. 21, 363 (1958)

F e l l o w s , E.J. und S m i t h , C.S.:
Amer.Pharm.Ass. 27, 565 (1938)

F e r e n b a c h , H.:
Therap.Gegenw. 93, Heft 1 (1954)

F e r n á n d e z - C r u z , A.:
Ref. in Kongr.zbl. inn.Med. 148, 281 (1954)

F i n k , W.J. und G r a y , T.W.:
Amer.Surg. 25, 52 (1959)

F r i e d r i c h v o n , L.:
Mchn.med.Wschr. 68, 1621 (1921)

G a i l i t i s , R.S. und S c h r e i b e r , W.:
Amer.J.Digest.Dis. 5, 473 (1960)

G e r s t e n b r a n d , F. und
W e i n g a r t e n , K.:
Wiener klin.Wschr. 68, 656 (1956)

G o l d e c k , H. und E i l e r s , H.:
Therap.Gegenw. 90, 12 (1951)

G r a e b e r , H.:
(1) Med.Klin. 48, 357 (1953)
(2) Mchn.med.Wschr. 94, 894 (1952)

G r a m , J.:
Ärztl.Wschr. 9, 139 (1954)

G r a m s c h , H.:
Ärztl.Wschr. 10, 394 (1955)

G r a n d j e a n , E.:
(1) Helv.Physiol.Pharm.Acta 6, C7 (1948)
(2) Rev.med.Suisse.rom. 68, 442 (1948)

G r a y , S.J.:
Gastroenterology 37, 412 (1959)

G ü l z o w , M.:
Dtsch.med.Wschr. 67, 1071 (1942)

G ü n z b u r g , F.:
Arch.physiol.Heilk. 11, 516 (1852),
zitiert nach Katsch und Pickert

Homöopathisches Arzneibuch, Leipzig 1934 (HAB),
Verlag Dr. Willmar Schwabe

H a h n e m a n n , S.:
Reine Arzneimittellehre,
Arnoldische Buchhandlung, Dresden,
2. Aufl. (1825)

H a l p e r n und D u c r o t :
C.r.Soc.Biol. 140, 361 (1946),
zitiert nach Marquardt und Schumacher

H a m p e r l , H.:
Beitr.patholog.Anat. 90, 85 (1932)

H e d i n g e r , C. und V e r a g u t h , F.:
Schweiz.med.Wschr. 87, 1175 (1957)

H e i l m e y e r , L.:
Lehrbuch der Inneren Medizin, 1. Aufl.,
Springer Verlag, Bln-Gött.-Heidelb. (1955)

H e i n i t z , M.:
Landarzt 33, 702 (1957)

H e i n s e n , H.A.:
Dtsch.med.Wschr. 76, 73 (1951)

H e l w i g , B.:
Moderne Arzneimittel,
Wiss.Verlags-GmbH Stgt (1956)

H e r z o g , K.:
Medizinische 960 (1958)

H e t é n y i , G.:
Aktuelle Fragen der Geschwürskrankheit,
Akademie-Verlag Bln u. Budapest 188 (1958)

H i r s c h , W.:
Therap.Gegenw. 96, 444 (1957)

H o e c h t , H.:
Therapiewoche 4, 367 (1954)

H o l z h ü t e r :
Ärztl.Sammelbl. 44, 225 (1955)

J a h n :
Dtsch.med.Wschr. 74, 229 (1949)

J a n o w i t z , H.D.:
Lancet 1353 (1958/II),
zitiert nach Demling (1)

J ö r g e n s e n , G., F l a c h , A. und
V o ß , G.:
Med.Klin. 49, 442 (1954)

I m p e n s :
Dtsch.med.Wschr. 37, 945 (1912)

K a i s e r , F., R e i c h , E. und
S a r r e , H.:
Dtsch.med.Wschr. 76, 1443 (1951)

K a i s e r , H.:
Cortisonderivate in Klinik und Praxis,
E. Merck AG, Darmstadt (1960)

K a t s c h , G. und P i c k e r t , H.:
Handb.d.inn.Med., 3. Band, I. Teil Verdauungs-
organe,
Springer Verlag Bln-Gött.-Heidelb. (1952)

K o c h , D.:
Mchn.med.Wschr. 84, 818 (1942)

K ö h l e r , V. und F l e c k e n s t e i n , H.:
Dtsch.med.Wschr. 67, 476 (1942)

K o n j e t z n y , G.E.:
Beitr.patholog.Anat. 71, 595 (1923),
zitiert nach Büchner

K o r b s c h , R.:
(1) Mchn.med.Wschr. 73, 752 (1931)
(2) Dtsch.med.Wschr. 64, 1202 (1939)

Letterer, E.:
Allgemeine Pathologie,
Georg Thieme Verlag, Stgt

La Barre, J., Desmarez, J.J.:
Compt.rend.Soc.biol. 151, 1451 (1957)

Laberke, J.A. und Vetter, H.:
Med.Klin. 51, 2178 (1956)

Leeser, O.:
Lehrbuch der Homöopathie,
Hippokrates Verlag GmbH Stgt-Leipzig (1933)

Levrat, M. und Lambert, R.:
Gastroenterology 37, 421 (1959)

Lindner, H.:
Ärztl.Praxis XI, 308 (1959)

Madaus, G.:
Lehrbuch der biologischen Heilmittel,
Thieme Verlag, Leipzig (1938)

Marquardt, P. und Schumacher, H.:
Arzneimittel-Forsch. 4, 223 (1954)

Meuwsen, L.:
Heilkunst 66, Heft 7 (1953)

Mezger, J.:
Gesichtete homöopathische Arzneimitellehre,
Haug-Verlag, Saulgau (Württ.) (1950)

Mielke, F.A.:
Arch.Psychiatr.u.Zschr.Neurol. 194, 263 (1956)

Müller, J. und Funke, H.:
Fortschr.Diagn. 1, Heft 9 (1950)

Müller, J.M., Schlittler, E. und
Bein, H.J.:
Experimentia Basel 8, 338 (1952),
zitiert nach Mielke

Müller, S.A.W.:
Landarzt 29, 571 (1953)

Neugebauer und Irrgang:
unveröffentlicht,
zitiert nach Schindler

Neukamm, H.:
Med.Klin. 49, 79 (1954)

Norpoth, L.:
Dtsch.med.Wschr. 77, 1281 (1952)

Orth, H.:
Therap.Gegenw. 94, Heft 9 (1955)

Overzier, C.:
Ärztl.Wschr. 9, 947 (1954)

Pappenheimer und Larimore:
J.Exper.Med. 40, 719 (1924),
zitiert nach Chars, P., Jaffé R. und Meessen, H.
in Pathologie der Laboratoriumstiere, Band I,
Springer-Verlag, Bln-Gött.-Heidelb. (1958)

Parade, G.W.:
Therap.Gegenw. 81, (1940)

Pawlow, J.P.:
Die Arbeit der Verdauungsdrüsen,
J.F. Bersmann Mchn (1898)

Peckolt, Th.:
Ber.Dtsch.Pharmaz.Ges. 19, 343 (1909)

Pletscher, A., Shore, P.S. und
Brodie, B.B.:
Science 122, 374 (1955)

Radouco-Thomas, G., Lataste-
Dorolle, C., Rogg-Effron, C.,
Voluter, G., Meyer, M.,
Chaumontet, J.-M. and Larue, D.:
Arzneimittel-Forsch. 8, 588 (1960)

Rauen, H.M.:
Biochemisches Taschenbuch,
Springer-Verlag, Bln-Gött.-Heidelb. (1956)

Rein, H. - Schneider, M.:
Physiologie des Menschen,
Springer-Verlag (1956)

Ritter, H.:
Hippokrates 25, 375 (1954)

Revers, F.E.:
Ned.tschr.geneesk. 90, 135 (1946),
zitiert nach Bertel und Pandelitschka

Robert, A. und Nezamis, J.E.:
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 98, 9 (1958)

Rommerskirchen, H.:
Landarzt 34, 716 (1958)

Rossi, G., Bonfils, S.,
Lieffogh, F. und Lambling, A.:
Compt.rend.Soc.biol. 150, 2124 (1956)

Roth, K.:
Therap.Gegenw. 95, Heft 5 (1956)

Rümmele, W.:
Schweiz.med.Wschr. 89, 299 (1959)

Schaper, W.:
Zschr.inn.Med. 15, 38 (1960)

Schindler, H.:
Inhaltsstoffe und Prüfungsmethoden homöopathisch verwendeter Heilpflanzen,
Editio Cantor, Aulendorf i.Württ. (1955)

Schindler, H. und Weber, U.:
Südd.Apoth.Ztg 81, 321 (1941)

Schulz, W.:
Dtsch.med.Wschr. 64, 1202 (1939)

Schulze, E., Franke, R. und
Keller, N.:
Dtsch.med.Wschr. 79, 716 (1954)

Schyma, A.:
Med.Welt 2781 (1960)

Selye, H.:
Einführung in die Lehre vom Adaptionssyndrom,
Thieme Verlag Stgt(1953)

Shay, H.:
Amer.J.digest,Dis. 4, 846 (1959)

Shay, H., Komarov, S.A., Fels, S.,
Merenze, D., Gruenstein, M.
und Siplet, H.:
Gastroenterology 5, 43 (1945)

S h w a r t z m a n n , G.:
The effect of ACTH and Cortisone upon in section and resistance,
New York (1953)

S i e g e n t h a l e r , W. und Z u b e r , G.:
Schweiz.med.Wschr. 87, 315 (1957)

S i e m e n s , M.:
Therap.d.Gegenw. 93, Heft 6 (1954)

S t a u f f e r , R.:
Klin.hom.Arzneimittellehre,
Sonntag Regensburg (1938)

W a w r i n o w s k i , H.:
Therap.Gegenw. 99, 419 (1960)

W i r t h , W.:
Arzneimittelforsch. 8, 507 (1958)

W u r z e l , G.:
Ärztl.Praxis VIII, Heft 23 (1956)

Z b i n d e n , G., P l e t s c h e r , A. und S t u d e r , H.:
Schweiz.med.Wschr. 89, 289 (1959)

	Tage Glukosekost													
	2	3	4	5	6	7	8 a	8 b	8 c	8 Mittelw. aus a+b+c	9	10	11	12
Zahl der Versuchstiere	16	16	16	16	16	16	15	15	9	39	15	13	13	12
Gesamtgeschwürszahl	0,4	3,6	7,2	10,3	8,7	19,2	10,6	14,2	14,0	12,9	11,4	13,5	24,8	22,4
Gesamtgeschwürsfläche (mm^2)	0,2	1,0	3,4	6,4	6,4	11,8	9,0	10,4	15,1	11,5	6,5	11,3	13,7	12,4
% der Tiere, die Geschwüre haben	13	69	69	94	75	94	100	80	100	93	87	92	100	100
Durchschnittliches Ausgangsgewicht (g)	188	202	188	169	243	182	209	248	181	213	216	203	213	236
Gewichtsabnahme pro 100 g Körpergewicht (g)	5	11,8	15,1	17,4	12,9	17,8	13,3	25	19,2	19,2	29,9	23,4	23,8	31,4

Tabelle 1: Entstehung der Vormagengeschwüre
Um die Mittelwerte bei 8tägiger Versuchsdauer zu ermitteln wurden 3 Versuche zu verschiedenen Zeitpunkten angestellt:
a = November 1959; b = März 1960; c = April 1960.

	8 Tage Glukosekost (Standard-serie)	Abheilung unter Normalkost			
		1 Tag	2 Tage	3 Tage	4 Tage
Zahl der Versuchstiere	39	16	16	16	16
Gesamtgeschwürszahl	12,9	8,6	4,3	3,0	0,8
Gesamtgeschwürsfläche (mm^2)	11,5	5,9	1,3	1,5	0,13
% der Tiere, die Geschwüre haben	93	100	81	69	37
Ausgangsgewicht (g)	213	173	187	262	242

Tabelle 2: Abheilung der Vormagengeschwüre

	8 Tage Glukosekost (Standard-serie)	4 Tage Abheilung	4 Tage Abheilung + Solu-Decortin-H 5 mg/kg tgl.
Zahl der Versuchstiere	39	16	16
Gesamtgeschwürszahl	12,9	0,8	3,6
Gesamtgeschwürsfläche (mm^2)	11,5	0,13	2,0
% der Tiere, die Vormagengeschwüre haben	93	37	87
Zahl der Pylorusgeschwüre	1,1	0	4,8
Ausgangsgewicht (g)	213	242	194

Tabelle 3: Verzögerung der Abheilung durch tägliche Prednisolongaben.

	8 Tage Glukosekost	8 Tage Glukosekost + tgl. Injektion v.0,5 ml NaCl s.c.
Zahl der Versuchstiere	39	13
Gesamtgeschwürszahl	12,9	8,5
Gesamtgeschwürsfläche (mm^2)	11,5	7,8
% der Tiere die Geschwüre haben	93	85
Ausgangsgewicht (g)	213	295
Gewichtsverlust pro 100 g Körpergewicht (g)	19,2	22

Tabelle 4: Beeinflussung der Geschwürsentstehung durch die Injektion physiologischer Kochsalzlösung.

	Kontrollserie 8 Tage Glukosekost	Glukose + Belladonna-Neutralon 100 mg/kg tgl. per os	Glukose + Enzynorm liq. 25 ml/kg tgl. per os	Glukose + Enzynorm liq. 1:1000 25 ml/kg tgl. per os	Glukose + Metanthelinbromid 500 mg/kg tgl. per os	Glukose + Rabro 300 mg/kg tgl. per os	Glukose + Reserpin 1 mg/kg tgl. i.p.	Glukose + Robufakton 100 mg/kg tgl. per os	Glukose + Vitamin A 15 000 I.E./kg tgl. i.m.	Glukose + Vitamin E 4 mg/kg tgl. i.m.	Glukose + Argentum nitricum D5 20 ml/kg tgl. per os	Glukose + Nux vomica ø 4 ml/kg tgl. per os	Glukose + Nux vomica D3 4 ml/kg tgl. per os
Zahl der Versuchstiere	39	16	16	12	15	16	15	16	15	16	14	16	6
Gesamtgeschwürszahl	12,9	23,4	28	18,2	11,7	17,5	22,6	25,9	20,6	d2,0	14,0	13,2	15,5
Änderung der Geschwürszahl gegenüber dem Kontrollwert (%)		+82	+117	+41	-9	+36	+75	+100	+59	-7	+9	+2	+20
Gesamtgeschwürsfläche (mm^2)	11,5	21,6	54,3	28,9	6,9	10,3	28,7	7,7	26,0	12,5	21,4	29,9	12,0
Änderung der Geschwürsfläche gegenüber d.Kontrollwert (%)		+88	+365	+151	-40	-10	+149	-33	+126	+9	+86	+160	+4
% der Tiere, die Geschwüre haben	93	100	100	100	100	100	100	100	100	94	100	100	100
Durchschnittliches Ausgangsgewicht (g)	213	180	221	210	216	156	213	296	192	267	195	292	257
Gewichtsabnahme pro 100 g Ratte (g)	19,2	18,3	14,5	31,2	23,2	22,6	31,0	18,3	25,5	22,5	24,0	26,9	27,6

Tabelle 5: Zusammenstellung der Ergebnisse der Arzneimittelversuche bei Vormagengeschwüren (statistische Sicherung s. Tab. 6).

		$\sum X_1$	n	$\bar{x} = \frac{\sum x_1}{n}$	$\sum(\bar{x}-X_1)^2$	$s_x = \pm \sqrt{\frac{\sum(\bar{x}-x_1)^2}{n-1}}$	$s_{\bar{x}} = \pm \frac{s_x}{\sqrt{n}}$	$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$	$s_D = \sqrt{(s_{\bar{x}_1})^2 + (s_{\bar{x}_2})^2}$	$t = \frac{D}{s_D}$	$m = n_1 + n_2 - 2$	95 %	99,73 %	gesi-chert
Kontrollserie	Z	503	39	12,9	3781,27	9,82	1,57							
	F	564	39	11,5	4043,11	10,45	1,675							
Belladonna Neutralon	Z	375	16	23,4	1828	11,05	2,765	10,5	3,180	3,30	53	2,01	3,16	++
	F	346	16	21,6	1776	10,87	2,71	10,1	3,185	3,17	53	2,01	3,16	++
Enzynorm liq.	Z	448	16	28,0	1621	10,39	2,60	15,1	3,037	4,99	53	2,01	3,16	++
	F	868,8	16	54,3	48300	56,75	14,2	42,8	14,30	2,99	53	2,01	3,16	+
Enzynorm 1:1000	Z	218	12	18,2	959,68	9,33	2,695	5,3	3,119	1,61	49	2,01	3,16	-
	F	346	12	28,9	4272,03	19,7	5,68	17,4	5,921	2,94	49	2,01	3,16	+
Metanthelinbromid	Z	175	15	11,7	1357,35	9,85	2,545	1,2	2,991	0,401	52	2,01	3,16	-
	F	103,6	15	6,9	1122,11	8,91	2,50	4,6	3,008	1,525	52	2,01	3,16	-
Rabro	Z	280	16	17,5	1514,99	10,05	2,515	4,6	2,965	1,55	53	2,01	3,16	-
	F	165	16	10,3	1479,15	9,94	2,482	1,2	2,994	0,402	53	2,01	3,16	-
Reserpin	Z	338	15	22,6	2116,55	12,29	3,18	9,7	3,546	2,73	52	2,01	3,16	+
	F	430	15	28,7	2489,69	13,34	3,45	17,2	3,835	4,49	52	2,01	3,16	++
Robufakton	Z	415	16	2,59	2739,76	13,51	3,38	13,0	3,726	3,495	53	2,01	3,16	++
	F	123	16	7,7	454,22	5,55	1,385	3,8	2,173	1,75	53	2,01	3,16	-
Vitamin A	Z	309	15	20,6	1161,60	9,11	2,35	7,7	2,826	2,72	52	2,01	3,16	+
	F	390	15	26,0	4524	17,97	4,65	14,5	4,942	2,94	52	2,01	3,16	+
Argentum nitricum D5	Z	196	14	14,0	1271	9,9	2,65	1,1	3,079	0,358	51	2,01	3,16	-
	F	300	14	21,4	2418	13,64	3,65	9,9	4,034	2,46	51	2,01	3,16	+
Nux vomica Ø	Z	211	16	13,2	741,63	7,03	1,76	0,3	2,359	0,127	53	2,01	3,16	-
	F	478	16	29,9	8935,94	24,42	6,12	18,4	6,345	2,91	53	2,01	3,16	+
Nux vomica D3	Z	93	6	15,5	505,50	10,05	4,105	2,6	4,395	0,593	43	2,02	3,2	-
	F	72	6	12,0	1099,77	14,83	6,06	0,5	6,287	0,079	43	2,02	3,2	-
4 Tage Abheilung	Z	12	16	0,8	17,04	1,07	0,2675							
	F	2	16	0,13	0,51	0,183	0,0457							
4 Tage Abheilung + Prednisolon	Z	57	16	3,6	215,96	3,795	0,949	2,80	0,986	2,84	30	2,042	3,27	+
	F	32	16	2,0	156,71	3,228	0,807	1,87	0,808	2,31	30	2,042	3,27	+

Tabelle 6: Statistische Auswertung der Ergebnisse der Arzneimittelversuche bei Vormagengeschwüren.

Z = Zahl der Vormagengeschwüre
F = Fläche der Vormagengeschwüre

++ = mit 99,73 % gesichert
+ = mit 95 % gesichert
- = nicht gesichert

	Gipsverband					
	5 Std	10 Std	16 Std	22 Std	33 Std	48 Std
Zahl der Versuchstiere	13	13	12	65	18	31
Geschwürszahl	3,0	10,4	13,9	20,0	22,2	16,9
Geschwürsfläche (mm^2)	0,3	2,3	4,8	11,2	19,0	20,7
% der Tiere, die Geschwüre haben	61	77	92	100	100	100
Durchschnittliches Ausgangsgewicht (g)	204	204	187	202	297	250

Tabelle 7: Entstehung der Drüsenmagengeschwüre.

	Kontrollserie bei konst. Temperatur von 22°C und mittlerem Durchschnittsgewicht	Versuchsserie bei inkonstanter Temperatur	Versuchsserie mit besonders schweren Tieren bei konstanter Temperatur
Zahl der Versuchstiere	15	16	15
Gesamtgeschwürszahl	19,8	7,3	5,8
Änderung der Geschwürszahl gegenüber dem Kontrollwert (%)		-63	-71
Gesamtgeschwürsfläche (mm^2)	12,1	2,1	4,8
Änderung der Geschwürsfläche gegenüber dem Kontrollwert (%)		-83	-60
% der Tiere, die Geschwüre haben	100	94	87
Durchschnittliches Ausgangsgewicht (g)	193	202	377

Tabelle 8: Abhängigkeit der Geschwürsrate von Temperatur bzw. Tiergewicht.

	Kontrollserie zum 1. Versuch mit Aludrox	1. Versuch mit Aludrox 4 ml/kg Körpergewicht tgl. per os	Kontrollserie zum 2. Versuch mit Aludrox	2. Versuch mit Aludrox 4 ml/kg tgl. per os	Kontrollserie zu Azetazolamid (Diamox)	Azetazolamid (Diamox) 200 mg/kg tgl. i.p.	Kontrollserie zu Cyren B	Cyren B 0,2 mg/kg tgl. i.p.	Kontrollserie zu Luminalnatrium	Luminalnatrium 12 mg/kg tgl. i.p.	Kontrollserie zu Metanthelinbromid (Vagantin)	Metanthelinbromid (Vagantin) 4 mg/kg tgl. per os	Kontrollserie zu Pendiomid	Pendiomid 4 mg/kg tgl. i.p.	Kontrollserie zu Prednisolon	Prednisolon 2 mg/kg tgl. i.p.
Zahl der Versuchstiere	15	15	13	18	65	15	65	15	15	15	65	13	65	9	13	14
Gesamtgeschwürszahl	20,0	15,5	18,1	18,4	20,0	18,5	20,0	16,0	20,0	18,5	20,0	15,0	20,0	16,9	25,2	25,4
Änderung der Geschwürszahl gegenüber dem Kontrollwert (%)		-22		+2		-8		-20		-8		-25		-16		+1
Gesamtgeschwürsfläche (mm^2)	17,9	17,0	23,2	18,9	11,2	3,1	11,2	11,9	17,9	11,7	11,2	10,3	11,2	7,9	18,2	21,8
Änderung der Geschwürsfläche gegenüber dem Kontrollwert (%)		-5		-18		-72		+6		-35		-8		-29		+20
% der Tiere, die Geschwüre haben	100	100	92	94	100	87	100	93	100	93	100	100	100	100	100	100
Durchschnittliches Ausgangsgewicht (g)	213	268	230	209	202	217	202	287	213	234	202	262	202	239	191	185

Tabelle 9 a: Zusammenstellung der Ergebnisse der Arzneimittelversuche bei Drüsenmagengeschwüren (statistische Sicherung s. Tab. 10).

	Kontrollserie zum 1. Versuch mit Promazin (Protactyl)	1. Versuch mit Promazin 8 mg/kg tgl. i.p.	Kontrollserie zum 2. Versuch mit Promazin (Protactyl)	2. Versuch mit Promazin 8 mg/kg tgl. i.p.	Kontrollserie zu Prometḧazin (Atosil)	Prometḧazin (Atosil) 8 mg/kg tgl. i.p.	Kontrollserie zu Reserpin (Serpasil)	Reserpin (Serpasil) 0,03 mg/kg tgl. i.p.	Kontrollserie zu Nux vomica D3	Nux vomica D3 2 ml/kg tgl. per os	Kontrollserie zu Nux vomica D6	Nux vomica D 6 2 ml/kg tgl. per os	Kontrollserie zu Passiflora ø	Passiflora ø 0,08 ml/kg tgl. per os
Zahl der Versuchstiere	15	15	18	20	15	14	9	11	14	14	65	14	15	16
Gesamtgeschwürszahl	20,0	8,6	25,6	8,4	20,0	19,8	32,2	36,5	19,5	11,5	20,0	16,0	20,0	23,0
Änderung der Geschwürszahl gegenüber dem Kontrollwert (%)		-57		-67		-1		+13		-41		-20		+15
Gesamtgeschwürsfläche (mm^2)	17,9	7,9	24,6	3,8	17,9	14,0	38,1	52,3	30,6	15,8	11,2	9,2	17,9	13,8
Änderung der Geschwürsfläche gegenüber dem Kontrollwert (%)		-56		-85		-22		+38		-48		-18		-23
% der Tiere, die Geschwüre haben	100	73	100	70	100	93	100	100	100	86	100	100	100	94
Durchschnittliches Ausgangsgewicht (g)	213	248	193	192	213	241	272	292	231	228	202	240	213	227

Tabelle 9 b: Fortsetzung von Tabelle 9 a.

		$\sum X_i$	n	$\bar{X} = \frac{\sum X_i}{n}$	$\sum(\bar{X}-X_i)^2$	$s_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{\sum(\bar{X}-X_i)^2}{n-1}}$ / $\pm \frac{s_X}{\sqrt{n}}$	$D = \bar{X}_1 - \bar{X}_2$	$s_D = \sqrt{(s\bar{x}_1)^2 + (s\bar{x}_2)^2}$	$t = \frac{D}{s_D}$	$m = n_1+n_2-2$	95 %	99,73%	gesi-chert
Kontrolle zum ersten Versuch mit Aludrox	Z	299	15	20,0	1731	11,12							
Erster Versuch mit Aludrox	Z	233	15	15,5	1311,75	9,685	2,50	4,3	3,801	1,18	28	2,048	3,3	-
Kontrolle zum zweiten Versuch mit Aludrox	F	302,0	13	23,2	2000,01	12,91	3,58						
Zweiter Versuch mit Aludrox	F	341,2	18	18,9	1540,47	9,52	2,25	4,3	4,23	1,02	29	2,045	3,27	-
Kontrolle zu Azetazolamid	F	729,7	65	11,2	4701,97	8,579	1,06						
Azetazolamid	F	45,8	15	3,1	178,68	3,573	0,92	8,1	1,404	5,76	78	1,99	3,12	++
Kontrolle zu Cyren B	Z	1295	65	20,0	7363	10,72	1,33						
Cyren B	Z	240	15	16,0	1602	10,75	2,78	4,0	3,083	1,30	78	1,99	3,12	-
Kontrolle zu Luminalnatrium	F	268,6	15	17,9	2773,8	14,07	3,63						
Luminalnatrium	F	176,15	15	11,7	1588,79	10,62	2,74	6,2	4,336	1,43	28	2,048	3,3	-
Kontrolle zu Metanthelinbromid	Z	1295	65	20,0	7363	10,72	1,33						
Metanthelinbromid	Z	196	15	15,0	1439	10,96	3,04	5,0	3,320	1,50	76	1,99	3,12	-
Kontrolle zu Pendiomid	F	729,7	65	11,2	4701,97	8,579	1,06						
Pendiomid	F	70,8	9	7,9	302,93	7,929	2,64	3,3	2,844	1,16	72	1,99	3,12	-
Kontrolle zu Prednisolon	F	237,1	13	18,2	1357,56	10,64	2,96						
Prednisolon	F	305,3	14	21,8	489,02	6,13	1,64	3,6	3,38	1,07	25	2,060	3,33	-
Kontrolle zum ersten Versuch mit Promazin	Z	299	15	20,0	1731	11,12	2,88						
	F	268,6	15	17,9	2773,81	14,07	3,63						
Erster Versuch mit Promazin	Z	129	15	8,6	1243,60	9,389	2,43	11,4	3,767	3,03	28	2,048	3,3	+
	F	118,5	15	7,9	2676,57	13,8	3,57	10,0	4,902	2,03	28	2,048	3,3	-
Kontrolle zum zweiten Versuch mit Promazin	Z	468	18	25,6	3491,81	14,33	3,39						
	F	443,9	18	24,6	4837,19	16,87	4,00						
Zweiter Versuch mit Promazin	Z	168	20	8,4	1438,80	8,704	1,95	17,2	3,91	4,4	36	2,030	3,2	++
	F	76,5	20	3,8	848,15	6,68	1,49	20,8	4,27	4,88	36	2,030	3,2	++
Kontrolle zu Promethazin	F	268,6	15	17,9	2773,81	14,07	3,63						
Promethazin	F	196	14	14,0	1307,99	10,03	2,69	3,9	4,303	0,91	27	2,052	3,3	-
Kontrolle zu Reserpin	F	342	9	38,1	5235,20	25,60	8,54						
Reserpin	F	376	11	52,3	7143,12	26,73	8,06	14,2	11,74	1,21	18	2,101	3,47	-
Kontrolle zu Nux vomica D5	Z	273	14	19,5	2851,50	14,81	3,80						
	F	429	14	30,6	4811,52	19,4	5,20						
Nux vomica D5	Z	155	14	11,5	1543,50	10,9	2,91	8,0	4,79	1,67	26	2,056	3,33	-
	F	221	14	15,8	2280,73	13,24	3,43	14,8	6,23	2,38	26	2,056	3,33	+
Kontrolle zu Nux vomica D6	Z	1295	65	20,0	7363	10,72	1,33						
Nux vomica D6	Z	224	14	16,0	934	8,47	2,44	4,0	2,779	1,44	77	1,99	3,12	-
Kontrolle zu Passiflora ♂	F	268,6	15	17,9	2773,81	14,07	3,63						
Passiflora ♂	F	220,5	16	13,8	1867,32	11,15	2,79	4,1	4,367	0,94	29	2,045	3,3	-

Tabelle 10: Statistische Auswertung der Ergebnisse der Arzneimittelversuche bei Drüsenmagengeschwüren.

Z = Zahl der Drüsenmagengeschwüre
F = Fläche der Drüsenmagengeschwüre

++ = mit 99,73 % gesichert
+ = mit 95 % gesichert
- = nicht gesichert

Es ist mir ein Bedürfnis an dieser Stelle

Herrn Chefarzt Dozent Dr. med. G. Seybold
für die Anregung zu der Arbeit

und Herrn Oberarzt Dr. med. R. Pirtkien
für seine freundliche Mitarbeit bei den Versuchen

zu danken.

Für die großzügige Arbeitsmöglichkeit im Forschungslaboratorium des Robert Bosch-Krankenhauses
bin ich der Hans-Walz-Stiftung
zu großem Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Ich, Fritz Martin R ö h m , Sohn des Prokuristen Friedrich Röhm und seiner Ehefrau Paula geborene Reich, wurde am 5. Februar 1937 in Stuttgart geboren. Nach dem 4jährigen Besuch der Pragvolksschule Stuttgart wurde ich im Frühjahr 1947 in die Karls-Oberschule und später in das Friedrich-Eugens-Gymnasium aufgenommen. Dort machte ich im Frühjahr 1956 das Abitur und begann anschließend mein Medizin-Studium an der Universität in Tübingen. Nach Ablegung der ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1958 hörte ich je ein Semester Medizin in München und Wien.

Im Winter-Semester 1959/60 kehrte ich wieder an die Universität nach Tübingen zurück, wo ich im Sommer 1962 das Staatsexamen ablegte.

Im Anschluß an eine Famulatur im Robert Bosch-Krankenhaus in Stuttgart wurde mir die Möglichkeit gegeben, die vorliegende Arbeit durchzuführen.